

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ЦЕНТР РЕАБИЛИТАЦИИ И КУРОРТОЛОГИИ»

На правах рукописи

Морунова Валентина Андреевна

**ОБЩИЕ МЕТОДИКИ ЛАЗЕРНОЙ ТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОЙ
РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ПОСТТРОМБОФЛЕБИТИЧЕСКИМ
СИНДРОМОМ**

3.1.33. Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия, медико-социальная реабилитация

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Фесюн Анатолий Дмитриевич

Москва – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. КОМПЛЕКСНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПОСТТРОМБОФЛЕБИТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	14
1.1. Эпидемиология посттромбофлебитического синдрома и экономическое бремя для системы здравоохранения.....	14
1.2. Актуальные аспекты этиопатогенеза посттромбофлебитического синдрома.....	16
1.3. Современные представления о роли системного воспаления в инициации и разрешении венозного тромбоза.....	20
1.4. Особенности клинических проявлений, функциональных нарушений у пациентов и диагностические критерии посттромбофлебитического синдрома.....	27
1.5. Эффективность комплексного консервативного лечения и медицинской реабилитации пациентов с посттромбофлебитическим синдромом.....	32
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	51
2.1. Дизайн исследования.....	51
2.2. Методы исследования	54
2.3. Методики проведения медицинских вмешательств.....	56
2.4. Статистические методы исследования.....	59
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	61
3.1. Общая характеристика клинического статуса пациентов	61
3.2. Динамика основных клинических показателей.....	62
3.3. Динамика инструментальных показателей	65
3.4. Динамика показателей биоимпедансометрии.....	68
3.5. Динамика лабораторных показателей.....	70

3.6.	Динамика показателей микроциркуляции.....	73
3.7.	Динамика показателей качества жизни.....	76
3.8.	Динамика выраженности проявлений посттромбофлебитического синдрома.....	77
3.9.	Оценка отдаленных результатов медицинской реабилитации.....	79
	ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	83
	ВЫВОДЫ.....	97
	ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	99
	СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	100
	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	101
	ПРИЛОЖЕНИЕ 1. Измерения и элементы, используемые в CIVIQ-2.....	125
	ПРИЛОЖЕНИЕ 2. Шкала Виллалта.....	126

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Разработка комплексных программ медицинской реабилитации пациентов с посттромбофлебитическим синдромом (ПТФС) является актуальной задачей восстановительной медицины в связи с прогрессирующим ростом заболевания и высоким уровнем инвалидизации пациентов трудоспособного возраста (Андряшкин В.В., Сапелкин С.В., 2017; Wang J., 2023).

После перенесенного тромбоза глубоких вен (ТГВ) на фоне продленного лечения антикоагулянтами у 15-44% пациентов через 5 лет присутствует наличие болевого синдрома, у 15% пациентов отмечается развитие трофических язв, при этом адекватная реканализация подвздошных вен отмечается лишь у 20% пациентов, а отсутствие выраженных симптомов хронической венозной недостаточности (ХВН) - у 10% пациентов (Kahn S.R., Comerota A.J., Cushman M., 2014; Prandoni P., 2024).

В патогенезе ПТФС ведущую роль играет обструкция венозного русла и повреждение клапанного аппарата с возникновением патологического рефлюкса, приводящего к динамической венозной гипертензии и венозному стазу (Vedovetto V., 2013; Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М., 2016). В то же время, в работах ведущих отечественных и зарубежных исследователей установлена роль эндотелиальной дисфункции и биомаркеров системного воспаления при ПТФС (С-реактивный белок, провоспалительные цитокины) (Jackson S.P., 2019; Bittar L.F., 2020; Najem M.Y., 2020; Raffetto J.D., 2020; Betensky M., 2021, Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М., 2022).

Для пациентов с тяжелыми формами ПТФС методом выбора является хирургическое лечение, которое сопровождается высокой частотой рецидивов симптомов заболевания и не носит радикального характера, а лишь улучшает

качество жизни за счет устранения венозного рефлюкса и обструкции (Покровский, А.В., Игнатъев И.М., 2016; Ardita V., 2024). Основой консервативного ведения пациентов с ПТФС является назначение длительных курсов фармакотерапии, прежде всего, различных флеботропных медикаментозных средств и новых оральных антикоагулянтов (Kishore S., 2022). Однако применение лекарственных препаратов у пациентов с ПТФС нередко сопровождается возникновением побочных эффектов и индивидуальной непереносимостью (Андрияшкин В.В., Сапелкин С.В., 2017; Morling J.R., 2018; Bignamini, A.A., 2020).

В связи с этим, возникает большой научный интерес к разработке новых консервативных немедикаментозных методов лечения и медицинской реабилитации пациентов с ПТФС.

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время консервативные методы медицинской реабилитации пациентов с ПТФС, влияющие на основные патогенетические механизмы нарушений венозной гемодинамики, включают в себя комплексное применение современных методов лечебной физкультуры (ЛФК), таких как роботизированные физические тренировки мышечно-венозной помпы голени с биологической обратной связью, инновационных компрессионных средств (регулируемых нерастяжимых компрессионных бандажей), аква-тренировок в термальной минеральной воде и магнитотерапии в различных режимах (Апханова Т.В., 2019; Кончугова Т.В., 2020; Sharif M., 2021; Thieme D., 2024).

В то же время, результаты немногочисленных зарубежных исследований свидетельствуют о важной роли медиаторов воспаления в инициации процессов тромбообразования, что обосновывает целесообразность проведения комплексных реабилитационных программ с включением физиотерапевтических методик общего воздействия, обладающих выраженными противовоспалительным и регенерирующим эффектами (Jackson S.P., 2019; Audu C.O., 2020).

В связи с этим, наряду со стандартными реабилитационными методиками представляется весьма актуальным использование у пациентов с ПТФС нижних конечностей лазерного облучения крови - внутривенного (ВЛОК) или надвенозного (НЛОК), оказывающих влияние, как непосредственно на форменные элементы крови, так и на циркулирующие провоспалительные маркеры, опосредующие провоспалительный, гиперкоагуляционный и микроциркуляторный эффекты (Fuchs C., 2021; Colombo E., 2021; Kashiwagi S., 2023).

На основании вышеизложенного, были определены цель и задачи исследования.

Цель исследования: научное обоснование и разработка комплексных программ медицинской реабилитации пациентов с посттромбофлебитическим синдромом нижних конечностей с применением общих методик лазерной терапии.

Задачи исследования

1. Разработать и оценить клиническую эффективность применения общих методик лазерной терапии в виде надвенозного и внутривенного лазерного облучения крови на фоне стандартной программы реабилитации у пациентов с посттромбофлебитическим синдромом нижних конечностей.

2. Изучить влияние разработанных реабилитационных программ с применением общих методик лазерной терапии на функциональные показатели мышечно-венозной помпы голени по показателям гониометрии и композитный состав тела по данным биоимедансометрии у пациентов с посттромбофлебитическим синдромом нижних конечностей.

3. Изучить влияние разработанных комплексных программ медицинской реабилитации с применением различных общих методик лазерной терапии у пациентов с посттромбофлебитическим синдромом нижних конечностей на экспрессию провоспалительных цитокинов, тканевых факторов воспаления и показатели гемокоагуляции.

4. Оценить корригирующее влияние разработанных комплексных программ медицинской реабилитации с применением общих методик лазерной терапии у пациентов с посттромбофлебитическим синдромом нижних конечностей на показатели микроциркуляции и эндотелиальной дисфункции.

5. Изучить влияние разработанных реабилитационных комплексов с применением различных общих методик лазерной терапии у пациентов с посттромбофлебитическим синдромом нижних конечностей на показатели качества жизни непосредственно после и в отдаленные сроки (через 6 месяцев) после проведения курса реабилитации.

Научная новизна

По результатам проведенного исследования установлено, что применение разработанных комплексных программ медицинской реабилитации у пациентов с посттромбофлебитическим синдромом нижних конечностей на основе разных методик лазерного облучения крови в виде внутривенного или надвенозного лазерного облучения крови на фоне стандартной программы реабилитации, включающей импульсную магнитотерапию, сухо-воздушные углекислые ванны и лечебную физкультуру, позволяет существенно улучшить клиническую картину заболевания, а также снизить тяжесть проявления посттромбофлебитического синдрома.

Доказано, что применение комплексных программ медицинской реабилитации на основе внутривенного или надвенозного лазерного облучения крови у пациентов с посттромбофлебитическим синдромом нижних конечностей способствует выраженной регрессии отеков в области стопы и нижней трети голени, что приводит к увеличению диапазона движений в голеностопном суставе и значительному увеличению эффективности мышечно-венозного насоса во время ходьбы.

Впервые продемонстрировано, что разработанные комплексные программы медицинской реабилитации, включающие общие методики лазерной терапии,

приводят к существенному снижению показателей общей и внеклеточной жидкости, а также массы тела, что свидетельствует об их эффективном противоотечном действии, при этом, включение в программу реабилитации методики внутривенного лазерного облучения крови позволяет существенно снизить и жировую массу тела.

Впервые установлено, что включение в стандартную программу медицинской реабилитации обеих общих методик лазеротерапии приводит к снижению уровня системного воспаления и гиперкоагуляции за счет противовоспалительного эффекта лазерного облучения крови, однако применение методики внутривенной лазеротерапии с длиной волны 635 нм приводит к более значимому снижению экспрессии основных провоспалительных цитокинов у пациентов с посттромбофлебитическим синдромом в сравнении с надвенным лазерным воздействием с длиной волны 890 нм.

Доказано, что применение разработанных комплексных реабилитационных программ способствует улучшению показателей эндотелиальных, миогенных и дыхательных колебаний, что свидетельствует об уменьшении эндотелиальной дисфункции и тканевой гипоксии у пациентов с посттромбофлебитическим синдромом.

Выявлено, что включение общих методик лазеротерапии в реабилитационные программы у пациентов с посттромбофлебитическим синдромом нижних конечностей улучшает показатели качества жизни пациентов как непосредственно после, так и через 6 месяцев после проведения медицинской реабилитации.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость исследования заключается в расширении представлений о патогенетической направленности применения различных общих методик лазерной терапии у пациентов с посттромбофлебитическим синдромом нижних конечностей, в том числе на повышенный уровень маркеров воспаления,

затрудняющих процессы реканализации после перенесенного тромбоза в системе глубоких вен нижних конечностей.

Для практического здравоохранения разработаны новые эффективные реабилитационные комплексы, основанные на применении внутривенного или надвенозного лазерного облучения крови, на фоне стандартного лечения, включающего низкочастотную импульсную магнитотерапию, сухо-воздушные углекислые ванны и лечебную физкультуру, что позволяет существенно повысить эффективность реабилитации пациентов с посттромбофлебитическим синдромом, в том числе, за счет активации процессов, лежащих в основе усиления венозного возврата из нижних конечностей.

Разработанные программы реабилитации могут быть использованы в работе отделений медицинской реабилитации многопрофильных реабилитационных и флебологических сосудистых центров, а также в условиях санаториев с целью повышения эффективности консервативного лечения пациентов с посттромбофлебитическим синдромом нижних конечностей в амбулаторных и стационарных условиях.

Методология и методы исследования

Проводилось рандомизированное контролируемое открытое проспективное исследование в условиях круглосуточного стационара в рамках темы НИР государственного задания «Разработка и научное обоснование применения персонализированных программ медицинской реабилитации пациентов с посттромбофлебитическим синдромом нижних конечностей с использованием природных и преформированных физических факторов», № НИОКРТ 121.040200084-4, в период с 2021 по 2023 гг. Объектом исследования являлись 90 пациентов в возрасте от 40 до 75 лет включительно с посттромбофлебитическим синдромом нижних конечностей с проявлениями хронической венозной недостаточности С3-С5 классов по классификации CEAP.

Проведение данного клинического исследования было одобрено Локальным этическим комитетом при ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава России.

Для исследования эффективности разработанных комплексов медицинской реабилитации использовали современные диагностические инструментальные и клиничко-лабораторные методы: гониометрию голеностопного сустава, дуплексное сканирование вен нижних конечностей, лазерную доплеровскую флоуметрию, биоимпедансометрию, исследование биохимических показателей, включая экспрессию провоспалительных цитокинов. Также оценивали результаты заполнения опросника оценки качества жизни и анкетирования по шкале Виллалта для установления выраженности тяжести посттромбофлебитическим синдромом.

Полученные результаты статистически обработаны с использованием программы Statistica 10.0 (StatSoft, США).

Положения, выносимые на защиту

1. Включение общих методик лазерного облучения крови позволяет повысить эффективность стандартной программы реабилитации пациентов с посттромбофлебитическим синдромом за счет более выраженного снижения уровня системного воспаления и гиперкоагуляции, адекватной модуляции микроциркуляторного русла на всех уровнях микроциркуляции, уменьшения эндотелиальной дисфункции и тканевой гипоксии, а также улучшения показателя качества жизни пациентов, как непосредственно после завершения курса реабилитации, так и в отдаленном периоде наблюдения.

2. Включение методики внутривенного лазерного облучения крови с длиной волны 635 нм в комплексную программу медицинской реабилитации пациентов с посттромбофлебитическим синдромом обеспечивает более значимое снижение активности провоспалительных цитокинов за счет непосредственного влияния на форменные элементы крови и цитокиновую активность, по сравнению с применением методики надсосудистого лазерного облучения крови с длиной

волны 890 нм, при которой происходит опосредованное действие на исследуемые показатели крови.

Степень достоверности и апробация работы

Достоверность полученных результатов достигнута за счет репрезентативной выборки пациентов с посттромбофлебитическим синдромом, применения современных, информативных диагностических методик, подробного всестороннего анализа полученных данных, адекватных методов статистической обработки материалов исследования. Положения, выносимые на защиту, выводы и рекомендации полностью основаны на результатах собственных клинических и статистических исследований.

Официальная апробация диссертационной работы состоялась 21 июня 2024 года на заседании Научно-методического совета по проблемам медицинской реабилитации, восстановительной медицины, лечебной физкультуры и спортивной медицины, курортологии и физиотерапии ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава России.

Результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на всероссийских и международных конференциях, конгрессах и съездах: Международных научных конгрессах «Здравница» (2023, 2024); Всероссийском терапевтическом конгрессе с международным участием, г. Санкт-Петербург, 18-19 апреля 2024; 6-й Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Современные аспекты медицинской реабилитации и санаторно-курортного лечения», г. Москва, 26 апреля 2024 г.; XV Научно-практической конференции и съезде Ассоциации Флебологов России «Актуальные вопросы флебологии», г. Санкт-Петербург, Россия, 23-26 мая 2024; Международном конгрессе «Санаторно-курортное лечение», г. Москва, 30 мая 2024 г.; Ежегодной Всероссийской научно-практической конференции «Кардиология на марше 2024», 4-6 июня 2024, г. Москва; XXII Международном конгрессе «Реабилитация и санаторно-курортное лечение 2024», 2 сентября 2024 г., г. Москва.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование посвящено научному обоснованию и разработке новых методов комплексной реабилитации пациентов с посттромбофлебитическим синдромом нижних конечностей, внедрение которых позволит улучшить прогноз, качество жизни пациентов и повысить эффективность контроля за гиперкоагуляцией и экспрессией провоспалительных цитокинов, являющихся биомаркерами системного воспаления, что соответствует паспорту специальности 3.1.33. Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия, медико-социальная реабилитация в части п. 2 «Изучение механизмов действия, предикторов и критериев эффективности и безопасности применения немедикаментозных лечебных факторов и медико-социальных технологий в целях персонализированного подхода при разработке технологий повышения функциональных и адаптивных резервов организма, профилактики заболеваний, медицинской реабилитации пациентов, индивидуальных программ реабилитации и абилитации инвалидов».

Личное участие автора в получении результатов

Диссертантом в месте с научным руководителем выполнено планирование работы и разработан дизайн исследования. Соискатель лично провела сбор и анализ литературных источников по изучаемой проблеме, осуществляла поиск, подбор, клиническое обследование и лечение 90 пациентов с посттромбофлебитическим синдромом нижних конечностей, лично проводила все процедуры медицинской реабилитации. Автор лично провела анализ полученных результатов, их статистическую обработку, подготовила научные публикации, сформулировала выводы, практические рекомендации, положения, выносимые на защиту и текст диссертации в целом.

Внедрение результатов работы в клиническую практику

Результаты диссертационной работы внедрены в работу Научно-клинического центра ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава России (г. Москва) и филиалов - санатория «Кавказ» (г. Кисловодск Ставропольского края) и Лечебно-реабилитационного клинического центра «Юдино» (Московская область). Результаты и материалы исследования также внедрены в образовательный процесс кафедры восстановительной медицины, физической терапии и медицинской реабилитации образовательного центра ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава России.

Публикации

Всего по теме диссертационного исследования опубликовано 9 научных работ, из них – 3 статьи в изданиях, рекомендуемых ВАК РФ.

Объем и структура работы

Диссертация содержит 126 страниц машинописного текста и состоит из оглавления, введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Работа содержит 4 рисунка и 12 таблиц. Список литературы включает 215 источников, 23 из них - отечественные, 192 – иностранные публикации.

ГЛАВА 1. КОМПЛЕКСНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПОСТТРОМБОФЛЕБИТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Эпидемиология посттромбофлебитического синдрома и экономическое бремя для системы здравоохранения

Посттромбофлебитический синдром (ПТФС) нижних конечностей является хроническим состоянием, связанным с тромбозом глубоких вен (ТГВ) в системе нижней полой вены, включая подвздошные вены, магистральные глубокие вены бедра и голени. Он характеризуется сохранением отечного и болевого синдромов более 3 месяцев после окончания острого периода тромбоза. У пациентов с ПТФС нижних конечностей развивается синдром вторичного венозного застоя, характеризующийся многообразными признаками хронической венозной недостаточности (ХВН) [67]. У ряда пациентов это может быть незначительный отек нижних конечностей в конце дня, но чаще возникают хроническая изнуряющая боль в нижних конечностях, выраженные отеки и венозные трофические язвы (ВТЯ) голеней, что требует назначения интенсивных дорогостоящих медицинских вмешательств и длительных курсов реабилитации. Развитие тяжелых стадий ХВН при ПТФС увеличивает расходы на здравоохранение и снижает качество жизни пациентов [85, 108, 113].

Наиболее частой причиной венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) является изолированный ТГВ нижних конечностей, его частота составляет от 45 до 117 на 100 тыс. человек. Выявлено, что частота рецидивов ТГВ наиболее высока в первые 6-12 месяцев, при этом она никогда не снижается до нуля и достигает 30% [74]. Отмечены высокие экономические затраты на медицинское обслуживание при рецидивирующем ТГВ [127]. Риск возникновения ТГВ существенно возрастает у пациентов с варикозным расширением вен, ожирением,

острым инфарктом миокарда, гипертиреозом, при приеме оральных контрацептивов, гормонозамещающей терапии, при беременности, перенесенной инфекции COVID-19 [122]. Согласно современным эпидемиологическим исследованиям, ТГВ нижних конечностей, несмотря на успехи в его профилактике, ежегодно поражает от 1 до 3 из 1000 человек в общей популяции [53, 207]. Проведенные качественные проспективные исследования показали, что у 20% - 50% пациентов после перенесенного ТГВ развиваются симптомы ПТФС в период времени от нескольких месяцев до нескольких лет [79, 113, 157, 187]. В некоторых исследованиях сообщается, что кумулятивная заболеваемость ПТФС продолжает увеличиваться даже через 10–20 лет после постановки диагноза ТГВ [28, 174]. Примерно у 5-10% пациентов развиваются тяжелые формы ПТФС, которые включают ВТЯ [112, 114, 157, 174]. Пациенты с ПТФС составляют около 7,4% среди всех больных, обращающихся за специализированной флебологической помощью [22]. По разным оценкам, несмотря на существующие способы профилактики венозной тромбоэмболии, количество пациентов с ТГВ может удвоиться к 2050 году и составить около 2 млн. случаев в год [61]. В связи с этим повышается актуальность разработки эффективных мер профилактики ТГВ, а также новых комплексных методов медицинской реабилитации пациентов с ПТФС, имеющих в анамнезе эпизоды венозного тромбоза в глубоких венозных бассейнах нижних конечностей.

В многочисленных ранее проведенных исследованиях установлено, что прогрессирование ПТФС неблагоприятно влияет на качество жизни пациентов, снижает трудоспособность, а также приводит к существенным экономическим затратам [127]. Так, при оценке экономических последствий ТГВ за 2-х летний период, общая стоимость лечения ПТФС на одного пациента в год составила 4527 канадских долларов. Эта стоимость была существенно выше по сравнению с пациентами, перенесшими ТГВ без ПТФС, что объясняется затратами на дорогостоящее амбулаторное лечение [85].

Исследователи из США указывают на среднегодовую стоимость лечения на одного пациента с ПТФС в год примерно в 7000 долларов [127]. Caprini J.A. et al.

установили, что в течение первого года после постановки диагноза ежегодные затраты на лечение ПТФС легкой и средней степени тяжести составили 839 долларов США, в то время как лечение тяжелых форм ПТФС с открытыми венозными язвами обходилось в 3817 долларов США на пациента [47]. Подсчитано, что из-за ВТЯ нижних конечностей в США ежегодно теряется 2 миллиона рабочих дней, при этом высокая стоимость лечения ВТЯ в основном связана с хирургическим вмешательством, увеличением дней нетрудоспособности, а также потерей работы [35].

При оценке бремени ПТФС качество жизни пациентов является важным фактором. В проведенных исследованиях доказано, что по сравнению с пациентами с ТГВ без ПТФС пациенты с ПТФС имеют более низкое качество жизни [44, 107, 109, 113], при этом, качество жизни значительно ухудшается с увеличением тяжести ПТФС [109]. Примечательно, что общее физическое качество жизни пациентов с ПТФС хуже, чем у людей с хроническими заболеваниями, такими как остеоартрит, стенокардия и хронические заболевания легких [113].

1.2. Актуальные аспекты этиопатогенеза посттромбофлебитического синдрома

В настоящее время патогенетические механизмы, лежащие в основе ПТФС до конца не изучены, но предполагается, что венозная гипертензия играет центральную роль в инициации и прогрессировании гемодинамических нарушений при ПТФС, в результате чего формируется венозный застой и повышается венозное давление, что сопровождается болевым и отечным синдромами [13, 17, 23, 35]. По мнению ведущих отечественных флебологов, патофизиология ПТФС включает два ключевых процесса: обструкцию в глубоких венозных бассейнах за счет препятствия тромба венозному оттоку и рефлюкс крови как результат недостаточности венозных клапанов [13, 17, 18, 22, 23].

Гидростатическое венозное давление зависит от веса столба крови между правым предсердием и стопой [133], причем в положении «лежа на спине» оно

составляет менее 20 мм рт. ст., а в неподвижном положении «стоя» венозное давление в дорсальной вене стопы составляет около 80-100 мм рт. ст. как у здоровых людей, так и у пациентов с ХВН [154]. У здорового субъекта периферическая мышечная помпа способна за несколько шагов при ходьбе снизить венозное давление примерно с 80-100 мм рт. ст. до 30 мм рт. ст. [154]. Кровь при ходьбе выбрасывается за счет сокращения мышечно-венозных помп (МВП) нижних конечностей, при этом компетентные венозные клапаны обеспечивают возврат крови из дистальных отделов ног в проксимальные в направлении к сердцу. Таким образом, ограничивается накопление крови в венах нижних конечностей и предотвращается венозный рефлюкс [133].

У пациентов с хронической венозной обструкцией или недостаточностью клапанного аппарата существенно снижается венозный возврат, что ведет к уменьшению фракции выброса из нижних конечностей. Был введен термин «амбулаторной венозной гипертензии», описывающий недостаточное снижение венозного давления при ходьбе, при этом дистальное венозное давление превышает 50 мм рт. ст. [23, 133]. Высказываются мнения, что развитие ПТФС связано в большей степени с обструкцией венозного оттока. В то же время, некоторые исследователи придают большее значение венозному клапанному рефлюксу. Установлено, что ПТФС чаще развивается в течение полугода после эпизода острого проксимального ТГВ у пациентов с персистирующей венозной обструкцией (относительный риск (ОР) 1,6; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,0–2,4) [156]. Roumen-Klappe et al. также сообщили о важной роли персистирующей венозной обструкции у пациентов с ПТФС через 3 месяца после ТГВ (ОР 1,7; 95% ДИ 1,0–2,2) [169]. Показана эффективность катетер-направленного тромболизиса у пациентов с острым ТГВ, распространяющимся выше подколенной вены, в плане снижения риска развития ПТФС на 14,4% (95% ДИ 0,2–27,9) [68]. Несмотря на то, что у пациентов, получавших катетер-направленный тромболизис, подвздошно-бедренная проходимость была отмечена у большего количества пациентов в сравнении с группой пациентов, получавшей обычную антикоагулянтную терапию, распространенность клапанного рефлюкса в

2-х этих группах была одинаковой [69]. Naenen et al. сообщили о значительной положительной корреляции между распространенностью рефлюкса в проксимальной бедренной вене ($P < 0,001$), дистальной бедренной вене ($P < 0,05$) и подколенной вене ($P < 0,05$) и степенью тяжести ПТФС [90]. Ряд исследователей пришли к выводу, что в патогенезе ПТФС венозный рефлюкс более важен, чем постоянная венозная обструкция [27, 214].

Другой важной причиной амбулаторной венозной гипертензии является дисфункция МВП голени, а также дисфункция голеностопного сустава (суставная дисфункция) [2, 12]. Соответственно, по мере прогрессирования ХВН ухудшается функция венозных клапанов, что сопровождается увеличением во время ходьбы остаточного венозного объема, а нарушение насосной функции икроножных мышц вызывает снижение фракции выброса и, соответственно, дальнейшее увеличение амбулаторной венозной гипертензии. Когда венозная обструкция в глубоких венозных бассейнах является основным патофизиологическим механизмом, дисфункция МВП более выраженная, а амбулаторная венозная гипертензия обычно выше, чем у пациентов с ХВН без венозной обструкции. После ТГВ реканализация тромбированных вен за счет процессов фибринолиза, организации тромба и неоваскуляризации [134] часто приводит к остаточной венозной обструкции и нарушению насосной функции икроножной мышцы, приводя в итоге к венозной клапанной недостаточности [19, 23].

Стенки реканализованной вены после перенесенного венозного тромбоза остаются склерозированными, клапанный аппарат глубоких вен разрушается, формируется рефлюкс крови через несостоятельные створки венозных клапанов [133].

Степень тяжести проявления ПТФС зависит от характера и выраженности перенесенного флеботромбоза [13, 16, 17]. ПТФС нижних конечностей имеет тенденцию к прогрессированию, что обусловлено особенностями реканализации венозного тромбоза и развитием органических изменений в венах, их клапанном аппарате, перфорантах [17].

Острый ТГВ приводит к ретроградному направлению через венозные перфоранты основной массы крови в поверхностную венозную сеть. Выраженная венозная гипертензия в глубоких венах является причиной расширения перфорантных, а затем и подкожных вен, по которым и происходит отток венозной крови из конечности. Существенное повреждение клапанов в магистральных венах с развитием реверсионного кровотока ведет к повышению венозного давления, в большей степени на уровне нижней трети голени, поскольку сила гравитации здесь выше. При выраженной реканализации вен развивается варикозное расширение подкожных вен и наибольшее извращение венозного кровотока. При сокращении мышц голени кровь направляется к сердцу, к стопе и через несостоятельные перфоранты в подкожные вены [8, 14, 18].

Установлено, что венозный стаз приводит к гипоксии, высвобождению вазоактивных веществ, нарушениям микроциркуляции и интерстициальному отеку [23]. Именно венозный стаз является важнейшим фактором в возникновении трофических расстройств и ВТЯ конечностей [133]. Клинически у пациентов возникают ноющие боли в пораженной конечности, усиливающиеся при продолжительном пребывании на ногах. Характерным для отека нижних конечностей при ПТФС является его расположение над и под апоневрозом. Отек может охватывать всю конечность в наиболее тяжелых случаях, сопровождающихся развитием трофических нарушений: гиперпигментации, венозной экземы, атрофических бляшек, трофических язв, часто локализующиеся над медиальной лодыжкой [13, 19, 22].

Другие патогенетические модели ПТФС фокусируются на повреждении стенок вен и окружающих вену тканей при остром и хроническом воспалении как на потенциальных причинах ПТФС [35, 168]. Устойчивая венозная гипертензия приводит к развитию структурных и биохимических нарушений венозной стенки, при этом наблюдается взаимосвязь между повышенным уровнем различных маркеров воспаления и развитием ПТФС [133, 179].

Ряд авторов отмечают важное значение в патогенезе развития ПТФС D-димера, биомаркеров системного воспаления, включающих молекулы клеточной

адгезии, цитокины (интерлейкин-6, ФНО-альфа и интерлейкин-10), мономерные комплексы фибрина и некоторые факторы свертывания крови [30, 36, 179]. Высказывается предположение, что эти медиаторы инициируют и поддерживают высокий уровень системного воспаления у пациентов с тяжелым течением ПТФС [38, 40]. Установлено, что даже спустя длительное время после ТГВ наблюдается эндотелиальная дисфункция и признаки воспалительного процесса, в большей степени у пациентов с тяжелыми формами ПТФС [38, 161].

1.3. Современные представления о роли системного воспаления в инициации и разрешении венозного тромбоза

В настоящее время большое внимание исследователями во всем мире уделяется вопросам функциональной взаимозависимости воспаления и венозного тромбоза. В проведенных в последние годы исследованиях сообщается о важной роли провоспалительных биомаркеров, таких как интерлейкин-6, С-реактивный белок (СРБ) и молекула межклеточной адгезии-1, в качестве предикторов ПТФС. Показано, что у пациентов с ПТФС средний уровень интерлейкина-6 был значительно выше, чем у пациентов без ПТФС [179]. Roumen-Klarpe et al. предположили, что более высокие уровни интерлейкина-6 и СРБ у пациентов через 3 месяца после перенесенного ТГВ были связаны с более высоким сопротивлением венозному оттоку, при этом связь с развитием ПТФС была слабой [168]. По результатам проспективного когортного исследования через 12 месяцев после перенесенного ТГВ было показано, что уровень СРБ >5 мг/л можно расценивать как предиктор развития ПТФС (ОШ 8,0; 95% ДИ 2,4–26,4) [40]. Также установлено прогностическое значение постоянно повышенного уровня D-димера в развитии ПТФС после ТГВ [125, 186].

Изучению важной роли провоспалительных цитокинов как биомаркеров системного воспаления при венозном тромбозе на этапах его инициации и разрешения посвящен систематический обзор Najem M.Y., 2020 [139]. Актуальность обзора обусловлена высокой заболеваемостью и смертностью

пациентов с венозной тромбоэмболией (ВТЭ), включающей ТГВ и ТЭЛА, занимающей третье место в мире среди сердечно-сосудистых причин смерти после ишемической болезни сердца и ишемического инсульта [83, 98].

Триада Вирхова традиционно описывает связанные между собой патофизиологические механизмы при развитии венозного тромбоза, включающие гиперкоагуляцию, эндотелиальную дисфункцию и изменения гемодинамики [32]. Научными исследованиями установлена четкая взаимосвязь между воспалением и тромбозом, заключающаяся в том, что воспаление порождает тромбоз, а тромбоз усиливает воспаление, опосредованное эндотелием, лейкоцитами и тромбоцитами [100]. Общеизвестно, что все воспалительные процессы управляются цитокинами и хемокинами, играющими решающую роль в развитии, дифференцировке и координации иммуннокомпетентных клеток.

Известно, что цитокины и хемокины участвуют во всех стадиях воспалительного процесса при атерогенезе от ранней эндотелиальной дисфункции до позднего образования атеросклеротической бляшки и подразделяются на две группы в зависимости от того, способствуют или подавляют они атерогенез. Установлено, что интерферон (IFN)- γ , интерлейкин-6 (IL-6), интерлейкин-1 β (IL-1 β), фактор некроза опухоли (TNF- α) и хемокиновый лиганд 2 (CCL2) оказывают проатерогенное действие, тогда как интерлейкин-10 (IL-10) проявляет множественные антиатерогенные эффекты, включая снижение продукции TNF- α . Эти новые взгляды на роль цитокинов и хемокинов в патобиологии атеросклероза привели к появлению таргетных противовоспалительных препаратов, которые в настоящее время находятся в стадии изучения [162]. Точно так же было высказано предположение, что эти же медиаторы воспаления играют важную роль и при венозном тромбозе. Активация провоспалительных механизмов на молекулярном уровне при ВТЭ была установлена в нескольких исследованиях «in vitro» и «in vivo». В частности, были разработаны мышинные модели, имитирующие патофизиологию ВТЭ человека, что позволило установить решающую роль воспаления в венозном тромбозе [62]. Инициация и прогрессирование венозного тромбоза характеризуются сложными

взаимодействиями между системой свертывания крови и различными типами клеток, включая тромбоциты, эритроциты, эндотелиальные клетки и иммунные клетки. Следовательно, взаимодействие циркулирующих лейкоцитов с активированным венозным эндотелием является главным событием в образовании венозных тромбов. Нейтрофилы рекрутируются очень рано во время тромботического процесса, высвобождают нейтрофильные внеклеточные ловушки (NET) и поддерживают тромбоз. Моноциты также рекрутируются на ранних стадиях развития тромбоза. Они стимулируют внешний путь коагуляции посредством доставки тканевого фактора [201]. Рассасывание тромба, характеризующееся восстановлением кровотока, напоминает заживление раны. Лейкоциты, по-видимому, играют решающую роль и на этой стадии венозного тромбоза. Нейтрофилы и моноциты проникают в тромб, чтобы модулировать деградацию коллагена и фибрина посредством секреции матриксных металлопротеиназ и активаторов плазминогена. Кроме того, неоваскуляризация является частью ремоделирования тромба и включает фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), который способствует реканализации вен [203].

Все эти процессы регулируются цитокинами и хемокинами либо вновь синтезируемыми активированными эндотелиальными и иммунными клетками [137].

Интерферон- γ (IFN- γ), продуцируемый преимущественно естественными киллерами (NK), естественными киллерами Т (NKT) и цитотоксическими Т-лимфоцитами Th1 CD4 и CD8, является важным цитокином, усиливающим иммунный надзор во время инфекции. Несколько исследований указали на важную роль IFN- γ в регуляции венозного тромбоза. Nosaka et al. установили, что IFN- γ устраняет деградацию коллагена и ингибирует неоваскуляризацию напрямую, подавляя экспрессию VEGF при ВТЭ. Введение блокирующих антител к IFN- γ ускорило рассасывание тромба без изменения коагуляционных функций. Эти наблюдения указывают на то, что IFN- γ снижает неоваскуляризацию и деградацию коллагена, что замедляет рассасывание тромба [144].

Интерлейкин-6 (IL-6) участвует в регуляции пролиферации и дифференцировки иммунных клеток, в координации работы врожденной и адаптивной иммунных систем. IL-6 секретируется в основном моноцитами и макрофагами; эндотелиальными клетками после активации IL-1 β [97].

Несколько исследований показали связь между уровнями IL-6 в плазме, ВТЭ и ПТФС [170, 179]. Однако причинно-следственная связь между IL-6 и венозным тромбозом остается дискуссионной, по крайней мере, в исследованиях на людях. Wojcik et al. продемонстрировали, что IL-6 является потенциальной мишенью для ПТФС, хронического и частого осложнения ТГВ. Нейтрализация IL-6 снижала продукцию CCL2, уменьшала рекрутирование моноцитов и уменьшала толщину интимы стенки вены и фиброз. Рекрутированные нейтрофилы протеолитически расщепляют рецепторы IL-6R с образованием растворимой формы IL-6R, которая образует комплексы с IL-6, высвобождаемым эндотелиальными клетками. Эта комбинация, индуцируя продукцию CCL2 и рекрутирование моноцитов, приводит к хроническому воспалению, а моноциты продуцируют цитокины и факторы роста, стимулирующие фибробласты и гладкомышечные клетки, вызывая отложение коллагена [211].

Недавнее исследование Zhang et al. (2020) выявило в эксперименте на модели венозного тромбоза молекулярные пути регуляции IL-6 во время формирования ТГВ. В клинических исследованиях у пациентов с ТГВ был выявлен повышенный уровень циркулирующего IL-6 [215]. В совокупности эти наблюдения подтвердили, что снижение экспрессии IL-6 может быть полезным для уменьшения воспаления и фиброза на этапах образования и реканализации тромба. По-прежнему являются дискуссионными вопросы о ранних и поздних эффектах влияния IL-6 на тромбоз и ремоделирование сосудистой стенки.

Интерлейкин-17A, отличительный цитокин Т-хелперной клетки-17 (ТН17), является центральным игроком в иммунитете, который модулирует высвобождение широкого спектра цитокинов и хемокинов в различных типах клеток, включая эпителиальные клетки, эндотелиальные клетки и фибробласты [101]. IL-17A активирует пути митоген-активируемой протеинкиназы и NF κ B

(nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) [75]. Интерлейкин-17 сам по себе не является мощным индуктором воспаления. Его влияние на иммунитет обусловлено его синергическим действием с другими факторами и положительной петлей обратной связи [75]. Установлено, что активация эндотелиальных клеток с помощью TNF- α и IL-17 поддерживает рекрутирование нейтрофилов [84]. Кооперация IL-17 и IFN- γ , в свою очередь, вызывает рекрутирование Т-клеток, макрофагов и нейтрофилов [66]. Это свидетельствует о роли IL-17A в образовании тромбов, усилении агрегации тромбоцитов, инфильтрации нейтрофилов и активации эндотелиальных клеток [63].

Установлено, что цитокин интерлейкин-10 (IL-10), обладающий противовоспалительными свойствами, модулирует как врожденный, так и адаптивный иммунитет, тем самым препятствуя патологическому повреждению тканей и поддерживая нормальный гомеостаз тканей [93, 99, 192].

Downing L.J. et al. (1998) предположили, что IL-10 может препятствовать развитию ВТЭ. Индуцированный у крыс после лигирования нижней поллой вены венозный тромбоз был связан с повышением уровня IL-10 в стенке вены по сравнению с ложноперированными животными. Нейтрализация IL-10 приводила к усиленному воспалению стенки вены, выявляемому усиленной лейкоцитарной инфильтрацией. Напротив, инъекция IL-10 во время индукции тромба подавляла воспалительную реакцию и уменьшала массу тромба [65].

Это исследование установило, что противовоспалительная роль IL-10 может быть полезной в контексте ВТЭ. Однако эти данные необходимо пересмотреть, чтобы расшифровать механизмы, с помощью которых IL-10 оказывает защитное действие и, возможно, способствует рассасыванию тромбов.

Семейство интерлейкинов-1 (IL-1) включает IL-1 α и IL-1 β , продуцируемые стимулированными моноцитами и макрофагами и, в меньшей степени, нейтрофилами и эндотелиальными клетками, лимфоцитами, гладкомышечными клетками и фибробластами [78]. Основываясь на предыдущем исследовании, демонстрирующем тесную связь между гипоксией и протромботическим фенотипом, Tuagi T, Ahmad S, Gupta et al. раскрыли роль оси «гипоксия - IL-1 β » в

стимулировании тромбообразования [193]. Тромбоз вызывали перевязкой нижней поллой вены у крыс, содержащихся в нормальных атмосферных условиях или подвергавшихся гипоксии. Экспрессия мРНК IL-1 β , каспазы-1 и NLRP3 была значительно увеличена в группе с гипоксией и тромбозом [89]. В совокупности эти данные демонстрируют убедительную роль IL-1 β в формировании тромбов [213]. Исследования предполагают, что ингибирование IL-1 β представляет собой привлекательную терапевтическую мишень при ВТЭ [165].

Фактор некроза опухоли- α (TNF- α), основной регулятор воспаления и ключевой провоспалительный цитокин, был впервые идентифицирован благодаря его способности вызывать противоопухолевый ответ. Он вырабатывается различными типами клеток, включая макрофаги, Т-клетки и кератиноциты [33]. TNF- α существует в виде трансмембранного белка или растворимого цитокина и связывается с двумя различными рецепторами, рецептором TNF типа-1 (TNFR1) и рецептором TNF типа-2 (TNFR2). TNFR1 повсеместно экспрессируется на большинстве типов клеток, за исключением эритроцитов, тогда как экспрессия TNFR2 преимущественно ограничивается гемопоэтическими клетками [202]. Оба сигнальных комплекса TNFR1 и TNFR2 сходятся в направлении активации NF κ B, универсального фактора транскрипции, запускающего воспаление [42]. До сих пор существуют разногласия в отношении роли TNF- α в индуцированном химическими препаратами артериальном тромбозе. В одном проведенном исследовании показано, что TNF- α снижает активацию тромбоцитов за счет быстрого образования NO в стенке сосуда, тогда как другое исследование продемонстрировало протромботические эффекты TNF- α , воздействующего на TNFR2 [46, 152]. Поскольку венозные тромбы отличаются от артериальных по патологическим аспектам, роль TNF- α при ВТЭ остается неясной. Интересно, что Nosaka et al. показали, что TNF- α в основном экспрессируется в макрофагах, инфильтрирующих венозные тромбы, с помощью двойного иммунофлуоресцентного анализа. После стеноза нижней поллой вены при дефиците TNFRp55 у мышей, наблюдалась более медленная усадка тромба, замедленное восстановление кровотока, повышенное содержание тромботического

коллагена и нарушение внутритромботической неоваскуляризации по сравнению с мышами дикого типа [145].

Анализ существующих данных показывает, что TNF- α может играть полезную роль во время рассасывания тромбов, улучшая фибринолиз, коллагенолиз и неоваскуляризацию.

Немногочисленные научные исследования указывают на важную роль медиаторов воспаления в качестве факторов риска венозного тромбоза. Также медиаторы воспаления являются предикторами возникновения острого тромбоза и его разрешения.

Переплетенный эффект воспаления и коагуляции является важным аспектом лечения ПТФС. Известно, что воспаление, как мишень частично отвечает за эффекты низкомолекулярного гепарина за счет снижения экспрессии TNF- α [48]. Повышенные уровни провоспалительных цитокинов, связанных с активностью воспаления, снижают рассасывание тромба и процессы реканализации [198, 94]. Это приводит к предположению, что воспалительная реакция является предпосылкой не только для образования тромба, но и для его рассасывания, хотя результаты применения цитокиновой коррекции противоречивы [197].

Таким образом, актуальны клинические исследования, направленные на коррекцию исходно нарушенной цитокиновой активности. Это включает в себя более полное раскрытие воспалительных аспектов венозного тромбоза и патофизиологической роли молекул-медиаторов, а также их потенциальной роли в качестве диагностических и прогностических биомаркеров [137-139]. Уровни TNF- α и IL-6 являются определяющими факторами риска венозного тромбоза. Лица с обнаруживаемым уровнем любого из этих медиаторов в плазме имеют ОШ около 2. Эти результаты добавляют дополнительные доказательства в пользу утверждения, что существует воспалительный компонент венозного тромбоза [164].

1.4. Особенности клинических проявлений, функциональных нарушений у пациентов и диагностические критерии посттромбофлебитического синдрома

В настоящее время не существует теста «золотого» стандарта для диагностики ПТФС. Диагностика ПТФС основывается, в первую очередь, на клинических данных, когда у пациента с ТГВ в анамнезе появляются характерные симптомы ПТФС: боль, отеки, тяжесть, утомляемость, зуд и судороги в пораженных нижних конечностях. Эти клинические симптомы различаются в зависимости от тяжести ХВН, усиливаются к концу дня или при длительных статических нагрузках и улучшаются в покое или при элевации конечностей [17, 18, 114]. ПТФС также может проявляться венозной хромотой, вызванной обструкцией вен в подвздошно-бедренных или подколенных сегментах. Венозная обструкция обуславливает выраженный болевой синдром в ногах во время ходьбы, эти боли могут напоминать симптомы перемежающейся артериальной хромоты [45].

Клинические признаки ПТФС отличаются при различных клинических формах заболевания. Так, при легких и среднетяжелых формах пациенты предъявляют жалобы на локальные отеки, телеангиэктазии, гиперпигментацию кожи голеней, экзему и вторичное варикозное расширение вен. Эти симптомы схожи с клиническими проявлениями при других хронических заболеваниях вен. При более тяжелых формах ПТФС могут возникать белая атрофия (белая рубцовая ткань), липодерматосклероз (фиброз подкожных тканей кожи) в области медиальных лодыжек, а также изъязвление голеней.

Для диагностики и определения ПТФС используется ряд клинических инструментов или шкал. Из них три были разработаны специально для диагностики ПТФС после объективно диагностированного ТГВ: шкала Виллалта /Villalta, шкала Бранджеса и шкала Гинзберга [200, 79, 41].

Шкала Виллалта широко и успешно используется для диагностики ПТФС [107, 168, 190, 195, 200] для классификации его тяжести и оценки лечения [72, 115,

146] в том числе в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) [68, 158]. Эта шкала имеет высокую степень корреляции с общими и специфическими для заболевания показателями качества жизни [109, 113] и анатомо-физиологическими маркерами ПТФС [121, 156]. Подкомитет Международного общества тромбоза и гемостаза по контролю за антикоагулянтами рекомендовал шкалу Виллалта как наиболее подходящий тест для диагностики и оценки тяжести ПТФС [112, 184].

Современная диагностика хронических заболеваний вен базируется на использовании ультразвуковых исследований, позволяющих получить достоверную информацию о структурных и функциональных изменениях венозного русла [6, 13, 24, 143]. При этом наиболее информативным методом ультразвукового исследования вен для визуализации их стенок и просвета является дуплексное (триплексное) сканирование, при котором возможно получение двумерного или трехмерного изображения сосуда в реальном масштабе времени, а также количественная оценка антеградного и ретроградного кровотока. Установлены большие диагностические возможности дуплексного сканирования с цветовым доплеровским картированием кровотока для исследования уровня обструкции и клапанной недостаточности инфраингвинального сегмента глубоких вен у пациентов с ПТФС (чувствительность – 92,8-93,7%, точность – 94,2-94,3% [6, 24].

У пациентов с характерными клиническими проявлениями ПТФС, но без ТГВ в анамнезе, важно документально подтвердить эпизод ВТЭ с помощью дуплексного сканирования вен нижних конечностей для визуализации признаков предшествующего ТГВ. Такими признаками могут быть рефлюкс венозных клапанов при непрерывно-волновой доплерографии или отсутствие сжимаемости подколенных или общих бедренных вен [76, 79, 147]. При подозрении на обструкцию подвздошной вены на основании определенной клинической симптоматики (отек или хроническая сильная боль во всей конечности), отсутствия фазности дыхания на доплеровской волне общей бедренной вены, целесообразно проведение методов поперечного сечения (компьютерная томография, магнитно-

резонансная томография) или контрастной венографии с внутрисосудистым ультразвуковым исследованием. Эти современные диагностические методы позволяют визуализировать признаки тромбоза подвздошных вен для подтверждения диагноза ПТФС. Проведение венографии не рекомендовано пациентам с легкими симптомами ПТФС, поскольку данная процедура инвазивная.

Известны факты, что увеличивают риск развития ПТФС ожирение и повышенный индекс массы тела (ИМТ) [77, 110, 114, 186, 190, 195], пожилой возраст [114, 174, 190, 195]. Не установлено четкой связи между полом и ПТФС, в большинстве исследований показано, что мужчины и женщины одинаково подвержены риску ПТФС [114, 186, 189]. В одной из научных работ были изучены риски возникновения ПТФС после ТГВ, связанного с беременностью. Было показано, что возраст >33 лет на момент индексной беременности является предиктором ПТФС (отношение шансов [ОШ], 3,9; 95% ДИ, 1,8–8,3).

К предикторам ПТФС относят также ежедневное курение (ОШ 2,9; 95% ДИ 1,3–6,4) [208], протяженность начального ТГВ [114]. В исследовании Tick et al. [190] было показано, что в сравнительном аспекте ТГВ в бедренной и подвздошной венах сопряжены с более высокими рисками развития ПТФС, чем тромбоз подколенной вены (ОР 1,3; 95% ДИ 1,1–1,6), что, видимо, объясняется более быстрым и полным разрешением тромбоза дистальных отделов вен [189]. Также установлено, что у пациентов с первым эпизодом острого ТГВ при окклюзии подвздошной вены в сочетании с другими венами чаще развивается тяжелая форма ПТФС [124].

К важным факторам риска ПТФС современные исследователи относят также рецидивирующий ипсилатеральный ТГВ. Несмотря на разброс в величине эффекта в разных исследованиях (ОШ 1,6–10), высказано единое мнение о предикторной роли рецидивирующего ипсилатерального ТГВ. Расхождения в количественной оценке этого факта, скорее всего, связаны с различиями в исследуемых популяциях и трактовке определения ПТФС [40, 123, 157, 158, 195].

В научной литературе рассматривается вопрос о значении остаточного тромбоза после проведенного лечения ТГВ как одного из факторов риска развития

ПТФС [56, 156, 189, 199]. Так, у пациентов с остаточным проксимальным тромбозом риск ПТФС был в 1,6 раза выше (95% ДИ, 1,0–2,5), чем у пациентов без этого признака [189].

Установлена статистически значимая корреляция между остаточным тромбозом после курса антикоагулянтной терапии и тяжестью ПТФС. Авторы подчеркивают важность выбора современной тактики лечения для максимального восстановления венозного кровотока, предотвращающего прогрессирование ПТФС [56]. Мнение о том, что остаточный тромбоз вен является более сильным предиктором, определяющим ПТФС, чем несостоятельность подколенного клапана, было подтверждено в клиническом исследовании у 290 пациентов с первым эпизодом проксимального ТГВ. ОШ ПТФС (оцененный по шкале Виллалта) составил 1,92 (95% ДИ, 1,39–2,64) у пациентов только с остаточным тромбозом вен, 1,11 (95% ДИ, 0,66–1,89) у пациентов с недостаточностью подколенного клапана и 1,83 (95% ДИ, 1,26–2,66) у пациентов с обоими признаками [199].

В проспективном когортном исследовании, проведенном Kahn et al. (2008) было показано, что патофизиологические механизмы ПТФС возникают в первые несколько недель после ТГВ. Пациенты, у которых остаточные симптомы через 1 месяц после перенесенного ТГВ были легкими, умеренными или тяжелыми, имели более высокие средние баллы по шкале Виллалта в течение 2-х лет наблюдения по сравнению с пациентами без остаточных симптомов через 1 месяц [114].

В двух исследованиях сообщалось, что субтерапевтическая антикоагулянтная терапия варфарином, при которой Международное нормализованное отношение (МНО) $< 2,0$, увеличивает риск ПТФС. Показано, что риск развития ПТФС у пациентов был почти в 2 раза выше, если их МНО в течение первых 3 месяцев терапии было субтерапевтическим $> 20\%$ [51, 195].

Общая продолжительность антикоагулянтной терапии, по-видимому, не влияет на риск ПТФС. В многоцентровом исследовании, сравнивающем 6-недельное и 6-месячное лечение варфарином, риск ПТФС был одинаковым в обеих группах [174]. В ряде научных работ было показано, что характер начального ТГВ

(спровоцированный или неспровоцированный) значимо не коррелировал с риском развития ПТФС [28, 121, 151, 171, 185]. В то же время высказывается мнение и о том, что бессимптомный ТГВ может повлечь развитие ПТФС в последующем [209]. Доказано, что наследственная или приобретенная тромбофилия, как правило, не увеличивает риск развития ПТФС [77, 158, 185].

Таким образом, к ключевым факторам риска ПТФС можно отнести более высокий ИМТ, наличие рецидивирующего ипсилатерального ТГВ, пожилой возраст, распространенность ТГВ, тяжесть симптоматики, проведение субтерапевтической недостаточно эффективной антикоагулянтной терапии, особенно в первые несколько месяцев после ТГВ. Необходимы дальнейшие исследования предикторов ПТФС, включающие разработку и апробацию моделей прогнозирования риска ПТФС. Исследований, посвященных эффективности лечебных мероприятий по модификации факторов риска ПТФС (например, снижение массы тела) не проводилось.

Поскольку тромбопрофилактика рассматривается как эффективное средство предотвращения ТГВ, использование фармакологической или механической тромбопрофилактики у пациентов с высоким риском ВТЭ может предотвратить и развитие ПТФС согласно современным рекомендациям, изложенным в научно-практических руководствах [70, 82, 111]. С другой стороны, почти в половине случаев ВТЭ возникают непредсказуемо и не могут быть предотвращены с помощью тромбопрофилактики. Современные исследователи предлагают усилить мероприятия, позволяющие предотвратить развитие ПТФС, поскольку в меньшей степени можно влиять на снижение частоты ТГВ. В частности, одной из целей такой тактики лечения является предотвращение рецидива ТГВ путем обеспечения антикоагулянтной терапии соответствующей интенсивности и продолжительности при начальном этапе ТГВ [117]. Кроме того, если долгосрочная антикоагулянтная терапия прекращена, следует использовать соответствующую тромбопрофилактику, если это клинически оправдано.

Хотя патогенез ПТФС остается не до конца выясненным, для снижения рисков его развития безусловно важно восстановление у пациентов с подвздошно-

бедренным ТГВ венозного кровотока и сохранение функционального состояния клапанного аппарата. Дальнейшее изучение патофизиологии ПТФС приведет к более оптимальной профилактике и повышению эффективности лечения ПТФС. При этом в современной медицине важнейшее значение придается разработке программ медицинской реабилитации для пациентов с ПТФС.

1.5. Эффективность комплексного консервативного лечения и медицинской реабилитации пациентов с посттромбофлебитическим синдромом

Консервативное лечение ПТФС на сегодняшний день включает комплексное применение медикаментозных и немедикаментозных средств [4, 12, 18, 23]. Однако их использование в медицинской практике не приводит к снижению числа пациентов с выраженными проявлениями ПТФС, что делает актуальным разработку новых комплексных программ медицинской реабилитации пациентов с ПТФС, оказывающих воздействие на разные патогенетические механизмы заболевания [17].

Консервативное лечение наиболее широко применяется в тактике ведения пациентов с ПТФС. Однако, среди пациентов с ПТФС выявлен значительный процент больных, рефрактерных к консервативной терапии и нуждающихся в хирургическом лечении. Показано, что через 5 лет после перенесенного ТГВ, несмотря на регулярный прием антикоагулянтов, только у 20% пациентов происходит адекватная реканализация подвздошных вен и лишь у 10% больных отсутствуют выраженные симптомы ХВН. У 15% наблюдавшихся пациентов через 5 лет сохранялись трофические язвы [210]. Было отмечено, что в 25% случаев исходно зажившие язвы рецидивировали в течение года на фоне адекватной медикаментозной терапии [14].

Эффективность консервативного лечения ПТФС, несмотря на широкое применение новых оральных антикоагулянтов, не столь высока, чтобы снизить долю пациентов с выраженными проявлениями ПТФС. Методом выбора для

пациентов с тяжелыми формами ПТФС являются открытые реконструктивные хирургические вмешательства на глубоких венах и венозных клапанах [13, 15, 16, 18, 22, 23]. Внедрение высокотехнологичного эндовенозного вмешательства с проведением стентирования подвздошных вен открывает новые революционные возможности в хирургии ПТФС [15, 23, 163].

В настоящее время при выборе тактики оперативного лечения приоритетное значение придается бережному отношению к удалению подкожных вен, выполняющих коллатеральную функцию, а также обязательно учитываются данные о функциональном состоянии венозной системы [17, 18, 23]. При проведении оперативных вмешательств используют минимально инвазивные технологии, но они носят, чаще всего, паллиативный характер, не обеспечивая существенного улучшения оттока крови по глубоким венам. Со временем у пациентов прогрессируют трофические расстройства, приводя к рецидивированию венозных язв в 10-55% случаев [13, 17, 23].

При тяжелых нарушениях периферической гемодинамики наиболее перспективными признаны реконструктивные операции, направленные на обеспечение свободного оттока при локальной непроходимости глубоких вен и восстановление функции клапанов на путях оттока крови, но при этом остается высокий риск неудачных результатов [175, 183]. Единственным способом, рекомендованным в широкую клиническую практику, является операция перекрестного бедренно-бедренного шунтирования при односторонних окклюзиях подвздошных вен [13, 81, 140]. Далекое не так обнадеживают результаты операций по трансплантации и транспозиции сегментов вен, содержащих клапаны, с целью восстановления клапанной функции глубоких вен [15, 81]. Отмечена достаточно высокая эффективность эндоваскулярных вмешательств (баллонной дилатации и стентирования) при обструкции вен подвздошно-бедренного сегмента и нижней поллой вены [15, 141, 142]. Примечательно, что Европейское общество сосудистой хирургии (2015) рекомендует с высоким уровнем доказательности проведение эндовенозного стентирования у пациентов с первичными и посттромботическими обструкциями подвздошных вен [210]. Стентирование подвздошных вен

рассматривается в качестве метода выбора в лечении обструктивных поражений данного сегмента глубоких вен [58].

Открытые хирургические и эндовенозные вмешательства, которые устраняют обструкции подвздошных вен или инфраингвинальную венозную клапанную недостаточность, могут быть предложены пациентам с тяжелым ПТФС с целью уменьшения прогрессирования заболевания и улучшения качества жизни пациентов.

Обструкция центрального венозного оттока из подвздошно-бедренного венозного сегмента приводит к самому высокому венозному давлению и наиболее тяжелым ПТФС [15-18, 22, 23]. В ряде исследований приводятся результаты применения чрескожного устранения обструкции подвздошных вен. Самая большая и наиболее тщательно изученная когорта была проведена Neglen et al., 2007, которые сообщили о результатах венопластики и стентирования 464 конечностей пациентов с ПТФС, наблюдаемых в течение не менее 5 лет. Заживление язв произошло в 55%. Отмечено улучшение качества жизни после венопластики и венозного стентирования. Тромбоз, связанный с процедурой, произошел в 2,6% [142].

Предложена сложная хирургическая техника эндофлебэктомии общей бедренной вены с заплатной ангиопластикой и эндолуминальной баллонной венопластикой и стентированием подвздошных вен и полую вены для пациентов со стенозированными сегментами общей бедренной и подвздошной вен с обструкцией полую вены или без нее [13, 23, 106].

Эндоваскулярное стентирование илиокавальной окклюзии является привлекательным вариантом для пациентов с тяжелыми симптомами ПТФС. В метаанализе 2015 года ретроспективных и когортных исследований установка стента у пациентов с хроническим ПТФС и обструкцией илиофemorального венозного оттока ($n=1118$) привела к полному облегчению боли у 69,3% и первичной проходимости в течение 1 года у 79% [163]. Основным осложнением являлся тромбоз стента, который был зарегистрирован у 13,7% в течение первых 6 месяцев, несмотря на одновременную антикоагулянтную терапию [175].

Показатели повторного вмешательства в случаях повторного тромбоза или окклюзии стента высоки и, как сообщается, составляли от 15 до 40% в течение 4 лет после установки стента [183]. После проведения эндоваскулярного вмешательства существует необходимость пожизненного наблюдения у хирурга, при этом последствия для качества жизни будут иметь значительное влияние.

К сожалению, у большинства пациентов с ПТФС наблюдается несостоятельность глубоких венозных клапанов, и хирургические возможности в этой ситуации ограничены. Реконструкции глубоких венозных клапанов имеют низкие показатели долгосрочного успеха у пациентов с ПТФС [131]. Биопротезные венозные клапанные имплантаты могут оказаться многообещающими, и опубликованы результаты проспективного многоцентрового исследования свиной системы VenoValve [194].

Результаты эндоваскулярных и гибридных операций в значительной степени зависят от опыта хирурга, а также суммарного опыта проведения данных операций в конкретном сосудистом Центре. Отбор пациентов для этих процедур должен учитывать хирургический риск и клиническую тяжесть ПТФС.

Все пациенты, перенесшие оперативное вмешательство, по мнению ведущих отечественных экспертов, подлежат проведению курсов послеоперационной реабилитации [4, 7, 12, 18]. Известно, что способы физической реабилитации: различные виды ЛФК, ходьба и плавание повышают эффективность МВП голени [12]. Но в последние годы все большее внимание уделяется разработке физиотерапевтических методик для коррекции нарушений микроциркуляции и уменьшения выраженности воспалительного процесса, отека и болевого синдромов у пациентов с ПТФС. Физиотерапевтические методы возможно сочетать с эластической компрессией и медикаментозной флеботропной и антикоагулянтной терапией [12, 21].

Компрессионная терапия рекомендуется всем пациентам с ПТФС для уменьшения выраженности отека и улучшения повседневного функционирования [18, 23, 106, 160, 186, 188]. Некоторые исследователи высказывают мнение, что до

сих пор нет убедительных данных об эффективности компрессионной терапии у пациентов с ПТФС [204].

Механизмы, посредством которых компрессионная терапия оказывает свое благотворное действие на венозную гемодинамику, не полностью изучены. Некоторые из предполагаемых патогенетических механизмов включают снижение венозной гипертензии, увеличение скорости венозного потока, снижение венозного рефлюкса и объема крови в нижних конечностях за счет уменьшения диаметра крупных вен и улучшение лимфатического дренажа за счет увеличения интерстициального давления в тканях [18, 22, 23].

В двух небольших РКИ, включавших 115 пациентов, оценивалась способность градуированных медицинских эластических компрессионных изделий (МЭКИ) 2 класса компрессии с давлением от 30 до 40 мм рт. ст. уменьшать симптомы у пациентов с ПТФС [72, 79]. В исследовании Ginsberg J.S. (2001) пациенты с ПТФС были рандомизированы на 2 группы: основную группу, пациенты которой использовали МЭКИ с давлением от 30 до 40 мм рт. ст. (чулки до колен или до бедер) и группу сравнения, пациенты которой получали чулки «плацебо», далее каждые 3 месяца исследовались клинические изменения [79]. Доля пациентов с неудачным лечением была одинаковой в обеих группах (61,1% основная группа против 58,8% плацебо; $P = NS$). В открытом, слепом РКИ пациенты с ПТФС также были рандомизированы на 2 группы: для ношения или не ношения МЭКИ с давлением от 30 до 40 мм рт. ст. Никаких преимуществ при использовании МЭКИ также не наблюдалось [72].

Применение МЭКИ ограничивается из-за трудностей с надеванием компрессионных чулок, дискомфорта от компрессии, гиперчувствительности кожи, а также высокой их стоимости. Тем не менее, применение МЭКИ имеет достаточный уровень доказательности и рекомендуется пациентам с ПТФС при отсутствии противопоказаний, в частности, артериальной недостаточности [18, 106].

Два небольших перекрестных РКИ оценивали использование устройств переменной пневмокомпрессии (ППК) для лечения ПТФС. Одно исследование с

участием 15 пациентов с тяжелым ПТФС показало, что после 4-недельного ежедневного использования устройства ППК при давлении 50 мм рт. ст. у 80% пациентов уменьшаются отеки нижних конечностей [80]. Во втором исследовании оценивалось легкое портативное устройство для компрессии (манжета) с питанием от батареи (устройство VenoWave) [146]. В этом плацебо-контролируемом двойном слепом РКИ с участием 32 пациентов с тяжелым ПТФС без ВТЯ клиническое улучшение наблюдалось у 31% пациентов, которые использовали компрессионное устройство ежедневно в течение 8 недель, по сравнению с 13% в группе плацебо ($P=0,11$).

Таким образом, применение ППК может быть целесообразным для пациентов с умеренным или тяжелым ПТФС и отеком (*класс IIb, уровень доказательности C*) [18, 106].

Хотя имеются данные в поддержку использования МЭКИ при хронических заболеваниях вен для облегчения симптомов и улучшения качества жизни [160], при установленном диагнозе ПТФС значимых клинических исследований для подтверждения эффективности этого метода не проводилось. Так, в РКИ, включавшем 35 пациентов с установленным ПТФС, МЭКИ не были эффективны в снижении симптомов ПТФС по сравнению с плацебо [79], а Кокрановский обзор 2019 года [31] также определил, что существуют доказательства с очень низкой степенью уверенности в поддержку использования МЭКИ или пневматических устройств при установленном диагнозе ПТФС.

В настоящее время не существует доказанной фармакологической терапии документально установленного ПТФС. Антикоагуляция может предотвратить рецидив ТГВ, снижая риск дальнейшего повреждения сосудов, но она не оказывает прямого влияния на ПТФС [57, 204]. Веноактивные лекарственные препараты широко используются при хронических заболеваниях вен во многих странах мира, но уровень доказательств их применения низок [130]. Немногие исследования специально изучали эффективность применения веноактивных препаратов при ПТФС, в частности Кокрановский обзор (2018) по применению рутозидов при ПТФС не обнаружил никакой пользы [136]. Установлено, что препарат сулодексид

может уменьшать симптомы ХВН [37], а также некоторые РКИ показали, что применение сулодексида улучшает показатели заживления ВТЯ [49].

Для оценки эффективности фармакологической терапии ПТФС ранее было проведено 4 РКИ: 3 параллельных исследования [52, 60, 72] и 1 перекрестное исследование [135]. Оценивалась эффективность следующих препаратов: рутозиды (снижают скорость капиллярной фильтрации и проницаемость микрососудов для белков), дефибротид (понижает высвобождение ингибитора активатора плазминогена-I и активирует простагландин E2 и тромбомодулин) и гидросмин (механизм действия неизвестен) [54].

Была установлена эффективность рутозидов в отношении симптома усталости ног по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, но боль, тяжесть и отек в ногах существенно не менялись [60]. Monreal et al. показали более высокую эффективность препарата гидросмин в сравнении с рутозидами [135]. Было выявлено достоверное уменьшение боли и отека в исследовании Coccieri et al. с дефибротидом по сравнению с плацебо [52].

В исследовании Frulla et al. (2005) пациенты, получавшие только компрессионные чулки, только рутозиды и комбинацию компрессионных чулок и рутозидов, показали улучшение симптомов в 70%, 65% и 63% случаев соответственно [72]. В ряде исследований были отмечены побочные эффекты на прием фармакологических препаратов. В исследовании de Jongste et al. 17% пациентов, принимавших рутозиды, и 12% пациентов из группы плацебо отметили симптомы головной боли, выпадения волос, отеков пальцев, ригидности мышц, сыпи или головокружения [60]. В исследовании Coccieri et al, 3% всех обследованных из обеих групп сообщили о тошноте, рвоте или обмороке, а в группе дефибротида возник отек гортани [52]. О боли в желудке сообщили 8% пациентов, принимавших рутозиды, в работе Frulla et al. [72].

В исследовании Schastlivtsev I. et al. (2020) было установлено, что частота ПТФС у пациентов с ТГВ значительно снизилась через 12 месяцев в группе, получавшей лечение ривароксабаном и компрессионными чулками, по сравнению с группой, получавшей лечение дополнительно диосмином (8,9% против 48,9%,

$p < 0,001$). Дополнительное применение диосмина 600 мг к ривароксабану и МЭКИ у пациентов с бедренно-подколенным тромбозом глубоких вен улучшало клинические и ультразвуковые результаты после 12 месяцев лечения [173].

В целом, имеются доказательства низкого качества в поддержку использования веноактивных препаратов (рутозидов, гидросмина и дефибротида) для лечения ПТФС [54]. Для оценки безопасности и эффективности фармакологических методов лечения ПТФС необходимы более тщательно спланированные исследования с использованием показателей клинически важных исходов, включая качество жизни.

Наличие надежных и безопасных инструментальных и медикаментозных средств контроля за процессами венозной коагуляции повысило безопасность применения различных методов физиотерапии (электростимуляции, магнитотерапии, лазерной терапии, бальнеотерапии и средств ЛФК) в процессе лечения и реабилитации пациентов с ПТФС [12, 17].

Установлено, что физические упражнения не усугубляют клинические симптомы в нижних конечностях после ТГВ и не повышают риск ПТФС [180, 181]. Действительно, многие пациенты с ПТФС отмечают уменьшение веноспецифичных симптомов при физической нагрузке, что может быть связано с улучшением функции икроножных мышц и выбросом венозной крови из конечности. Два небольших исследования оценивали потенциальную пользу физических упражнений у пациентов с ПТФС. В исследовании у пациентов с ХВН ($n=30$), у половины из которых ранее был выявлен ТГВ, 6-месячная программа упражнений для укрепления мышц ног была связана с улучшением насосной функции икроножных мышц и увеличением динамической силы икроножных мышц [148]. В 2-х центровом пилотном рандомизированном исследовании у 42 пациентов с ПТФС выявили преимущества физических тренировок в течение 6 месяцев по сравнению с контрольной группой, не получавшей процедуры ЛФК, включающих упражнения для увеличения силы и гибкости ног и общие кардиотренировки. В группе пациентов, получавших физические тренировки, были

отмечены увеличение силы ног, уменьшение тяжести ПТФС и улучшение качества жизни при отсутствии побочных эффектов [115].

Американская кардиологическая ассоциация рекомендует не менее 6 месяцев проводить пациентам с ПТФС контролируемые программы тренировок, включающие силовые тренировки ног и аэробные физические упражнения (*класс Ia; уровень доказательности B*) [106].

Установлено, что физические упражнения улучшают венозный возврат крови из нижних конечностей за счет улучшения функции МВП голени и бедра. В проведенном РКИ (n= 43) у пациентов с ПТФС не было выявлено различий в показателях шкалы Виллалта после 6-месячной программы упражнений, но были отмечены значительные улучшения в показателях VEINES-QoL, силы ног и гибкости четырехглавой мышцы бедра [115]. Установлено, что физические упражнения улучшают симптомы, качество жизни и мышечную функцию у пациентов с хроническими заболеваниями вен за счет разработки диапазона движений в голеностопном суставе наряду с активацией икроножного и подошвенного мышечных насосов [1, 2, 12, 148, 178].

Полноценное сокращение икроножных мышц является важным фактором венозного возврата из нижних конечностей [2, 12]. МВП голени называется «периферическим сердцем» из-за его роли в венозном оттоке от нижних конечностей [160]. Ослабление икроножных мышц приводит к замедлению кровотока в нижних конечностях и повышенному риску ТГВ. Было установлено, что упражнения для восстановления насосной функции МВП, в дополнение к медикаментозному или хирургическому лечению, могут быть полезны в качестве поддерживающей терапии у пациентов с тяжелыми формами ХВН [1, 2, 4, 17, 18].

Целесообразность включения в стандартную комплексную реабилитационную программу метода магнитотерапии обусловлена тем фактом, что импульсные магнитные поля считаются наиболее биологически активными и разнообразными по физическим параметрам [129, 176].

Первичные механизмы действия импульсных магнитных полей связаны с индукцией в биологических тканях вихревых токов низкой частоты, активацией

микроциркуляции и метболизма в организме [9, 12]. Противовоспалительное действие магнитотерапии связано с влиянием низкочастотных магнитных полей на синтез простагландинов, торможением выброса гистамина и других провоспалительных факторов из тучных клеток и базофилов, улучшением микроциркуляции и мембранной проницаемости [155, 167].

Процедуры импульсной магнитотерапии хорошо сочетаются с большинством компрессионных, физиотерапевтических и бальнеофакторов, характеризуются хорошей переносимостью при коморбидных заболеваниях, минимальными противопоказаниями. Магнитотерапия может проводиться через одежду, компрессионные бинты и повязки, что существенно расширяет возможности ее применения при трофических нарушениях [9, 12]. Среди первичных механизмов импульсных магнитных полей наиболее вероятными являются изменения активности ферментов, скорости свободнорадикальных реакций, ориентация макромолекул вдоль силовых магнитных линий, влияние на физико-химические свойства и структуру воды [149]. Однако главным действующим фактором является формирование в тканях индуцированных электрических токов, плотность которых определяется скоростью изменения магнитной индукции.

В исследовании *Cecerska-Neryś E. et al. (2024)* авторами было доказано, что вращающееся магнитное поле может активировать тромбоциты, усиливая их регенеративный потенциал. Известно, что тромбоциты активно участвуют в регенерации поврежденных тканей, вырабатывая широкий спектр факторов роста, полученных из тромбоцитов, таких как PDGF (фактор роста тромбоцитов), FGF (фактор роста фибробластов) и др. Достижение более высоких концентраций факторов роста может регулировать сложный процесс заживления ран, сокращая его продолжительность, ускоряя регенерацию тканей, улучшая ангиогенез, а также уменьшая выраженность воспалительного процесса [50].

Саногенетическое действие реализуется на уровне целостного организма в виде определенных установленных клинических эффектов: трофико-

регенераторного, противоотечного, противовоспалительного, обезболивающего, иммунокорректирующего, спазмолитического, сосудорегулирующего [102, 167].

В проведенном исследовании, целью которого было сравнение терапевтической эффективности только местной гипербарической оксигенотерапии с комбинацией физических методов, включающих местную гипербарическую оксигенотерапию, магнитотерапию и низкоэнергетическую светотерапию при лечении ВТЯ нижних конечностей, 36 пациентов лечились с применением местной гипербарической оксигенотерапии, а 29 пациентов получали комбинированное физиотерапевтическое воздействие. Была проведена оценка площади поверхности язвы с использованием планиметрического метода, интенсивности боли с использованием шкалы Laitinen и качества жизни с помощью шкалы EuroQoL. В обеих группах было получено статистически значимое ($P < 0,05$) уменьшение площади поверхности язвы, но у пациентов, лечившихся комбинированной физиотерапией, средний процент уменьшения площади поверхности язвы ($36,44\% \pm 11,04\%$) был статистически значимо ($P = 0,00001$) больше по сравнению с группой сравнения ($13,65\% \pm 8,32\%$). В обеих группах пациентов наблюдалось статистически значимое ($P < 0,05$) снижение частоты и интенсивности боли, снижение приема анальгетиков и уменьшение ограничений физической активности, а также статистически значимое улучшение качества жизни, однако у пациентов, получавших комбинированную физиотерапию, средний прирост балла по шкале EuroQoL ($61,03 \pm 7,14$) был статистически значимо ($P = 0,00001$) больше по сравнению с группой сравнения ($25,27 \pm 8,16$). Авторами был сделан вывод, что местная гипербарическая оксигенация в отдельности и сочетание физических методов вызывают значительное уменьшение площади язвенной поверхности, снижение интенсивности боли, а также улучшение качества жизни, но сочетание физических методов более эффективно [150].

Современным бальнеотерапевтическим методом, широко применяющимся при различных сердечно-сосудистых заболеваниях, являются суховоздушные углекислые ванны (СУВ) – метод лечебного действия углекислого газа через кожу пациента. СУВ относятся к карбогенотерапии – разновидности лечения

углекислым газом (CO₂). Углекислый газ проникает в организм через неповрежденную кожу, при этом происходит значительное расширение сосудов кожи, увеличивается скорость кровотока во всех звеньях микроциркуляции, снижается повышенная агрегация тромбоцитов, стимулируется кислородтранспортная функция сердечно-сосудистой системы, улучшается оксигенация тканей. Доказано противовоспалительное, регенераторное действие СУВ. В отличие от водных углекислых ванн, СУВ является менее нагрузочной процедурой, поскольку исключается гидростатическое и температурное действие воды, а также вдыхание углекислого газа, что снижает преднагрузку на сердце и расширяет показания к их применению у коморбидных пациентов [5].

Даже после однократной процедуры СУВ повышается парциальное давление кислорода в крови, что обусловлено способностью уголекислоты ускорять диссоциацию оксигемоглобина и отдачу кислорода в кровь. Установлено, что под влиянием курсовых назначений СУВ повышается оксигенация крови, улучшается микроциркуляция в коже и внутренних органах, снижается агрегация тромбоцитов [7, 20].

Перспективным методом физиотерапевтического лечения ПТФС является низкоинтенсивное лазерное излучение (НИЛИ), поскольку даже при небольшой интенсивности воздействия оно оказывает выраженное биостимулирующее действие на атомно-молекулярном, клеточном, тканевом и организменном уровнях. Первичные механизмы действия НИЛИ связаны с разнообразными биофизическими и биохимическими процессами, вызванными миграцией электронно-возбужденных состояний, индуцированных поглощением квантовой энергии [11, 91].

За рубежом в последние годы применимо к НИЛИ используется термин фотобиомодуляция (ФБМ) [92]. Первый закон фотобиологии гласит, что кванты света должны быть поглощены определенной молекулой (называемой хромофором), расположенной внутри ткани, чтобы иметь какой-либо биологический эффект. Первичные хромофоры были идентифицированы как цитохром с оксидазой в митохондриях и кальциевые ионные каналы (возможно,

опосредованные поглощением света опсинами). Вторичные эффекты поглощения фотонов включают увеличение выработки АТФ, кратковременный всплеск активных форм кислорода, увеличение оксида азота (NO) и модуляцию уровня кальция (Ca²⁺). Третичные эффекты включают активацию широкого спектра факторов транскрипции, что приводит к улучшению выживаемости клеток, усилению пролиферации и миграции и синтезу нового белка. Существует выраженный двухфазный ответ на дозу, при котором низкие уровни света оказывают стимулирующее действие, в то время как высокие уровни света оказывают ингибирующее действие. Было обнаружено, что ФБМ может продуцировать активные формы кислорода в нормальных клетках, но при использовании в клетках, подвергшихся окислительному стрессу, или в животных моделях заболеваний их уровни снижаются. ФБМ способна повышать антиоксидантную защиту и снижать окислительный стресс. Было показано, что ФБМ может активировать NF-κB в нормальных покоящихся клетках, однако в активированных воспалительных клетках воспалительные маркеры были снижены. Одним из наиболее воспроизводимых эффектов ФБМ является общее снижение воспаления, что особенно важно при заболеваниях суставов, травматических повреждениях, заболеваниях легких и мозга. Было показано, что ФБМ снижает маркеры фенотипа-M1 в активированных макрофагах. Во многих экспериментальных исследованиях показано снижение активных форм азота и простагландинов в различных моделях животных. Исследуемые длины волн НИЛИ в красном (600–700 нм) и ближнем инфракрасном (770–1200 нм) спектральных диапазонах показали положительные результаты, однако есть область между ними (700–770 нм), где результаты противоречивы. Установлено, что проникновение света в ткань регулируется как поглощением, так и рассеянием молекулами и структурами, присутствующими в тканях. При этом, и поглощение, и рассеяние значительно уменьшаются по мере увеличения длины волны лазерного излучения, поэтому глубина проникновения НИЛИ максимальна около 810 нм, а на более длинных волнах вода становится важным поглотителем, и глубина проникновения НИЛИ снова уменьшается [205].

«Двухфазный ответ на дозу» заключается в том, что существует оптимальное значение «дозы» НИЛИ, чаще всего определяемое плотностью энергии (Дж/см²) [95, 96]. Было установлено, что при увеличении дозы НИЛИ максимальный ответ достигается при некотором значении, при этом, если доза увеличивается сверх этого максимального значения, ответ тканей уменьшается или исчезает [91].

В некоторых исследованиях продемонстрирована эффективность ФБМ с использованием импульсного лазерного излучения с длиной волны 904 нм на ожоговых ранах у крыс: более быстрое заживление, уменьшение воспаления, снижение экспрессии TNF- α и NF- κ B 9 — универсального фактора транскрипции, контролирующего экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла [88].

Изучено влияние лазеротерапии на заживление ран (особенно при использовании для хронических незаживающих ран) за счет активации противовоспалительных эффектов НИЛИ, связанных с недавним открытием резолвинов и протектинов, которые представляют собой многофункциональные медиаторы липидов, полученные из полиненасыщенных жирных кислот Омега-3 [206]. Установлено, что резолвины, выделяющиеся при лазеротерапии, могут ускорять заживление диабетических ран у мышей [188] за счет снижения экспрессии TNF- α , интерлейкина-1 β и молекул адгезии нейтрофильных тромбоцитов-эндотелиальных клеток-1 в модели ожоговой раны в эксперименте на мышах [39].

Описана также способность ФБМ изменять фенотип активированных клеток линии моноцитов или макрофагов. Фенотип M1 (классический активированный) относится к макрофагам, столкнувшимся с ситуацией, когда необходимо уничтожить бактерии, различные патогены или опухолевые клетки, проявляющийся в образовании синтазы оксида азота, что является отличительной чертой фенотипа M1.

Фенотип M2 (альтернативно активированный) относится к макрофагам, которые участвуют в стимуляции заживления посредством ангиогенеза. Фенотип M2 продуцирует аргиназу [43]. Fernandes et al. использовали макрофагоподобные

клетки J774, активированные интерфероном- γ , для получения фенотипа M1 с целью сравнения эффективности лазерного излучения с разными длинами волн. Авторы установили, что НИЛИ с длинами волн 660 нм и 780 нм снижают экспрессию TNF- α , COX-2 и iNOS [71]. Также было показано, что при воздействии НИЛИ в красном диапазоне происходит увеличение высвобождения NO при более высокой плотности потока лазерной энергии в сравнении с инфракрасным НИЛИ [182].

Следует отметить, что многие клетки отличаются специфическим биологическим ответом на НИЛИ. Так, эндотелиальные клетки, участники многочисленных сосудистых биологических реакций (вазоконстрикция, вазодилатация, ангиогенез), характеризовались процессами повышенной пролиферативной активности и миграции в ответ на лазерное воздействие. Модулируя активность важнейших ферментативных систем, НИЛИ оказывает антигипоксическое действие. Установлено влияние НИЛИ на состояние клеточных мембран, что вызывает изменение скорости транспорта ионов и экспрессии биологически активных веществ. Современными исследованиями показано, что лазерное излучение усиливает транскапиллярное кровообращение и энергетический метаболизм, происходит восстановление эндотелия, нормализуется проницаемость сосудисто-тканевых барьеров и фибринолитическая активность крови [8, 11, 92].

Улащиком В.С. был введен термин «гемолазеротерапия» для обозначения общего воздействия на организм с помощью ВЛОК или НЛОК. Поскольку кровь является полифункциональной системой, ее облучение обеспечивает общесистемный ответ организма в целом. Следует отметить, что чрескожное инфракрасное лазерное воздействие на область проекции поверхностно расположенных крупных сосудов по методике НЛОК также оказывает общее регулирующее действие на важнейшие системы организма человека за счет эффектов фотомодификации крови [3, 11].

При гемолазеротерапии лазерное излучение выступает в качестве триггера, запускающего механизмы неспецифического регулирования. Доказано, что

эритроциты являются специфическими акцепторами лазерного излучения в красной области спектра. С этим напрямую связано коррегирующее влияние НИЛИ на реологические свойства крови, происходит снижение эритроцитарной агрегации и увеличение способности эритроцитов к деформируемости. За счет мембраностабилизирующего эффекта НИЛИ изменяются пластические характеристики и других клеток крови, в частности, снижается агрегация тромбоцитов. Установлено, что НИЛИ вызывает значимую динамику процессов микроциркуляции, активизирует метаболические процессы, реализуя антигипоксический эффект НИЛИ. В активации микроциркуляции под влиянием гемолазеротерапии имеют значение нормализация коллоидно-осмотического давления в микрососудах, снижение вязкости крови, вазодилатация и стимуляция процессов неоваскулогенеза [3].

В основе трофикостимулирующего действия НИЛИ лежат изменения внутриклеточных биохимических процессов, вызванные повышением кислородного метаболизма и синтеза АТФ в клетке, а также белкового синтеза при воздействии НИЛИ. Выраженное трофикостимулирующее действие НИЛИ проявляется при тканевых повреждениях и дегенеративно-дистрофических процессах. Репаративное, противовоспалительное действие лазеротерапии тесно связано с такими параметрами НИЛИ, как доза, время воздействия и длина волны. В клинике широко применяются НИЛИ красного (635 нм, 660 нм) и инфракрасного (810 нм, 890 нм, 904 нм) диапазонов длин волн.

Gupta A et al., провели исследование влияния различных видов НИЛИ в зависимости длины волны в моделях «in vivo» на заживление, используя модель дермальных ран у мышей. Исследование включало различные длины волн НИЛИ в красном и ближнем инфракрасном диапазоне длин волн (635, 730, 810 и 980 нм), подаваемые при постоянной плотности потока (4 Дж/см²) и скорости потока (10 мВт/см²). Было обнаружено, что длины волн 635 нм и 810 нм эффективны для заживления дермальных ран, уменьшают боль и воспаление [87].

Процесс заживления и связанный с ним ангиогенез являются очень важной, но в настоящее время плохо изученной областью. Сообщается, что НИЛИ

модулирует процесс восстановления тканей путем стимуляции клеточных реакций, таких, как миграция, пролиферация, апоптоз и клеточная дифференцировка. В исследовании Szymanska J et al (2013) оценивалось влияние лазерного излучения в диапазоне видимого и инфракрасного света на пролиферацию эндотелиальных клеток сосудов «in vitro» и секрецию ангиогенных факторов: фактора роста эндотелия сосудов (VEGF)-А и трансформирующего фактора роста (TGF)-β. Эндотелиальные клетки сосудов человека подвергались облучению лазерным излучением с длинами волн 635 нм (1,875 мВт/см²) и 830 нм (3,75 мВт/см²). В зависимости от плотности энергии излучения эксперимент проводился в четырех группах: I) контрольная группа (без облучения, 0 Дж/см²); II) 635 нм - плотность энергии составила 2 Дж/см²; III) 635 нм - 4 Дж/см²; IV) 635 нм - 8 Дж/см², II) 830 нм - плотность энергии составила 2 Дж/см²; III) 830 нм - 4 Дж/см²; IV) 830 нм - 8 Дж/см². Были исследованы пролиферация и концентрация VEGF-А и TGF-β. Установлено, что НИЛИ с длиной волны 635 нм увеличивает пролиферацию эндотелиальных клеток. Значительное увеличение пролиферации эндотелиальных клеток и соответствующее снижение концентрации VEGF может указывать на роль VEGF в этом процессе. Длина волны 830 нм была связана с уменьшением секреции TGF-β [187].

В обзоре Yadav A., Gupta A. et al. (2017) были описаны физические свойства красного и ближнего инфракрасного света и их взаимодействие с кожей, а также подчеркнута их эффективность в регенерации ран. Установлено, что лазеротерапия с использованием красного (630-680 нм) и ближнего инфракрасного диапазонов длин волн (800-830 нм) является многообещающим немедикаментозным подходом для улучшения заживления ран, уменьшения воспаления, боли и восстановления функций благодаря проникающей способности НИЛИ в сочетании со способностью положительно модулировать биохимические и молекулярные реакции [212].

Были изучены механизмы первичного действия НИЛИ, основанные на поглощении фотонов митохондриальным хромофором. Показано, что поглощение фотонов приводит к диссоциации оксида азота и повышению продукции АТФ, а

также выбросу активных форм кислорода, что вызывает изменения окислительно-восстановительного потенциала, стимулирует продукцию факторов роста, пролиферацию и миграцию клеток [92].

В исследовании Fuchs C. et al. (2021) кривые флюоресценции измерялись в культивируемых кератиноцитах и фибробластах, подвергавшихся воздействию НИЛИ с длинами волн 660 нм или 980 нм от светодиодных источников. Выработка АТФ, как основное событие, вызванное лазеротерапией, оценивалась с помощью анализа люминесценции. Для измерения роли митохондрий использовали ИФА для измерения уровней белков COX-1 и SDH-A. Соответствующий вклад цитохром с-оксидазы и АТФ-синтазы в эффекты НИЛИ оценивался с помощью специфических ингибиторов [73].

Кератиноциты и фибробласты по-разному реагировали на лазерное воздействие при 660 нм (красный) и 980 нм (ближний инфракрасный). Хотя при воздействии НИЛИ с длиной волны 980 нм требовались гораздо более низкие плотности потока для стимуляции клеток, результирующее увеличение уровня АТФ было краткосрочным, тогда как стимуляция НИЛИ с длиной волны 660 нм повышала уровни АТФ по крайней мере на 24 часа. Уровни белка COX-1 повышались после воздействия НИЛИ 660 нм, но не изменялись после НИЛИ 980 нм. В фибробластах уровни SDH-A подвергались влиянию обеих длин волн, тогда как в кератиноцитах только свет 660 нм влиял на уровни SDH-A. Ингибирование АТФ-синтазы почти полностью отменило влияние обеих длин волн на синтез АТФ. Интересно, что ингибирование цитохром с-оксидазы не предотвратило повышение уровней АТФ в ответ на лазерное воздействие.

В данном исследовании была впервые продемонстрирована различная кинетика в ответ на лазеротерапию с красной и ближней инфракрасной длинами волн. Авторы обнаружили специфичные для типа клеток различия в ответе на лазерное воздействие двух исследованных длин волн. Эти результаты подтверждают, что после воздействия НИЛИ 660 и 980 нм задействованы разные пути ответа, и предполагают, что НИЛИ 660 нм вызывает более длительную положительную реакцию [73]. Лазеротерапия воздействует через предполагаемые,

зависимые от длины волны механизмы, включая прямую стимуляцию митохондриального дыхания и/или активацию трансмембранных сигнальных каналов путем изменения активности воды.

Таким образом, несмотря на разработку и внедрение новых хирургических и немедикаментозных методов лечения, ПТФС остается одним из самых распространенных серьезных осложнений ТГВ, трудно поддающихся лечению.

В тоже время, выявление пациентов, перенесших острый венозный тромбоз, с высоким риском развития тяжелых форм ПТФС, является одной из самых сложных клинических задач. В данном случае оправданы более интенсивные профилактические меры, такие как активная компрессионная терапия, терапевтическая антикоагуляция и инвазивное лечение. Также необходимы дополнительные исследования для определения целевой группы для катетерных вмешательств для улучшения качества жизни пациентов и снижения экономических затрат на последующее лечение. Изучение влияния новых биомаркеров на течение и прогрессирование ПТФС может улучшить существующие клинические прогностические модели, что позволит использовать более персонализированный клинический подход.

Таким образом, медицинская реабилитация должна проводиться всем пациентам с ПТФС с применением комплексного подхода, включающего наиболее эффективные немедикаментозные методы, влияющие на разные патогенетические механизмы ПТФС (сниженный венозный отток, венозную гипертензию, дисфункцию мышечно-венозных насосов, микроциркуляторные нарушения, эндотелиальную дисфункцию, системное воспаление и гиперкоагуляцию). Применяющиеся методы импульсной магнитотерапии, ЛФК, суховоздушных углекислых ванн воздействуют на основные хорошо изученные патогенетические механизмы, но не оказывают влияния на воспалительный каскад при ПТФС. Методики общего лазерного воздействия отвечают этим требованиям, но ранее не проводилось сравнение эффективности применения различных методик лазерного облучения крови (внутрисосудистого и надсосудистого) у пациентов с ПТФС, что явилось одной из важных задач данной работы.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Диссертационная работа выполнена на базе отделения медицинской реабилитации взрослых для пациентов с соматическими заболеваниями №1 ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава России в рамках НИР государственного задания «Разработка и научное обоснование применения персонализированных программ медицинской реабилитации пациентов с посттромбофлебитическим синдромом нижних конечностей с использованием природных и преформированных физических факторов» в 2021-2023 гг., № НИОКР 121.040200084-4.

Дизайн исследования соответствовал требованиям надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice – GCP).

В диссертационное исследование были включены 90 пациентов с посттромбофлебитическим синдромом нижних конечностей.

Исследование проведено в виде проспективного, рандомизированного исследования в параллельных группах.

Критерии включения пациентов в исследование:

- мужчины и женщины в возрасте от 40 до 75 лет включительно;
- состояние после тромбоза в бассейне глубоких вен нижних конечностей не ранее, чем через 6 месяцев до включения в исследование, в том числе после оперативных вмешательств на поверхностных и глубоких венах ног;
- хроническая венозная недостаточность С3-С5 по клинической классификации CEAP с эпизодами ТГВ в анамнезе.

Критерии невключения в исследование:

- все заболевания в острой стадии, хронические заболевания в стадии обострения;
- острые инфекционные заболевания до окончания срока изоляции;

- болезни крови в острой стадии и в стадии обострения;
- кахексия любого происхождения;
- злокачественные новообразования, нуждающиеся в радикальном лечении и при наличии рецидива;
- психические заболевания с симптомами острого психического расстройства, шизофрения, бредовые расстройства, болезнь Альцгеймера, деменция, выраженные расстройства поведения и социальной адаптации;
- все формы наркомании и хронический алкоголизм;
- судорожные припадки и их эквиваленты, умственная отсталость, патологическое развитие личности с выраженными расстройствами поведения и социальной адаптации;
- наличие общих противопоказаний для проведения физиотерапевтических процедур;
- тромбэмболии в анамнезе; часто рецидивирующее рожистое воспаление голеней (более 6 обострений в год);
- острое рожистое воспаление голеней в сроки до 4 месяцев после начала заболевания;
- острая почечная или печеночная недостаточность;
- сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации или требующие хирургической помощи;
- военнослужащие; беременность;
- возраст старше 75 лет.

Критерии исключения из исследования:

- желание пациента прекратить исследование;
- серьезные нежелательные явления, возникающие у пациента во время исследования (тромбофлебит, рецидив рожистого воспаления, обострение венозного дерматита, экземы);
- нарушение плана исследования пациентом, вызванные его нежеланием выполнять требования протокола.

Согласно критериям включения и невключения в исследование, исследуемую выборку составили 90 пациентов с ПТФС нижних конечностей (ХВН С3-С5 по клинической классификации СЕАР), из которых 69 составили женщины (76,7%), 21 – мужчины (23,3%), средний возраст пациентов составил – $62,93 \pm 10,23$ года.

Все пациенты с ПТФС нижних конечностей методом случайной выборки, в зависимости от метода лечения были разделены на 3 группы.

Пациенты контрольной группы (30 чел.) получали стандартный реабилитационный комплекс, который включал в себя проведение импульсной магнитотерапии, сухо-воздушные углекислые ванны, структурированную лечебную гимнастику в зале под контролем инструктора ЛФК, а также стандартную эластическую компрессию (2-3 класс компрессии) на фоне медикаментозной терапии.

Пациентам основной группы-1 (30 чел.) на фоне стандартного реабилитационного комплекса проводили процедуры внутрисосудистого лазерного облучения крови (ВЛОК).

В основной группе-2 (30 чел.) на фоне стандартного реабилитационного комплекса проводили процедуры надсосудистого лазерного облучения крови (НЛОК).

Длительность заболевания составила от 5 до 20 лет, в среднем – $13,51 \pm 3,82$ года. У всех пациентов выявлены документально подтвержденные эпизоды острого тромбоза в глубоких венозных бассейнах различной давности.

Причинами ХВН у пациентов явился посттромбофлебитический синдром. 25 пациентов ранее перенесли оперативные вмешательства на венозных сосудах (реконструктивные операции на глубоких венах, флебэктомии, в том числе с целью аутотрансплантации для АКШ).

Сроки после операций составляли от 1,5 до 5 лет.

2.2. Методы исследования

В работе применяли следующие методы исследования:

1) Общеклиническое исследование, включавшее измерение массы тела (кг), роста (м), расчет индекса массы тела ($\text{кг}/\text{м}^2$).

2) Сбор и изучение жалоб, анамнеза основного заболевания (посттромбофлебитического синдрома) - выявление документально подтвержденных эпизодов острого тромбоза в глубоких венозных бассейнах различной давности, характер получаемой ранее и в настоящий момент медикаментозной антикоагулянтной терапии, немедикаментозной терапии (эластической компрессии, средств ЛФК).

3) Антропометрические исследования проводились с помощью измерения окружности конечности на стопе, нижней и средней трети голени (при отеке бедра в средней и верхней трети бедра) в симметричных точках больной и здоровой конечности, окружностей талии (ОТ) и бедер (ОБ).

4) Оценка функционального статуса включала гониометрию с определением углов активного сгибания в голеностопном суставе путем приложения шарнира угломера на проекцию наружного мыщелка в области латеральной лодыжки голени во время активного разгибания и сгибания в голеностопном суставе, при этом диапазон движений в голеностопном суставе до и после лечения определяли по разности угла разгибания и сгибания при активных движениях в голеностопном суставе (в сагиттальной плоскости, имеющей амплитуду сгибательно-разгибательных движений в пределах $20^\circ/50^\circ$).

5) В рамках лабораторных исследований определяли клинико-биохимические показатели протромбинового индекса, МНО, Д-димера, показатели провоспалительных цитокинов (интерлейкин-1, интерлейкин-6, ФНО- α) с использованием автоматического анализатора коагулопатического «СА-660» (Sysmex, Япония) № ФСЗ 2012/12158, реагентов «Invitro» для исследования гемостаза РУ № ФСЗ 2009/03943 от 04.2020; С-реактивного белка с

использованием анализатора «Конелаб-60» РУ № ФСЗ 2017/12654 от 08.11. 2016 с использованием реагента «СРБ» РУ № РЗН 2016/3872 от 04.04.2026.

6) Дуплексное сканирование вен нижних конечностей проводили на аппарате LOGIQ E9 (General Electric, США), № ФСЗ 2009/04522 от 08.07.2016, с помощью которого визуализировали глубокую и поверхностную венозную систему нижних конечностей и таза.

7) Состояние микроциркуляции оценивали по данным лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ), которая осуществлялась с помощью лазерного анализатора капиллярного кровотока ЛАКК-02 (НПП «ЛАЗМА», Россия, № РУ 29/03020703/5555-03 от 11.09.2003), при этом датчик флоуметра фиксировался в области наружной поверхности средней трети голени в положении лежа на спине, при температуре помещения не менее 20С°, применялся вейвлет-анализ, при котором рассчитывали амплитуду и частоту Э - ритмов, обусловленных секреторной активностью эндотелия, Н-ритмов (нейрогенные колебания), М-ритмов (миогенные колебания, обусловленные сокращением мышечного аппарата артериол), Д-ритмов (дыхательные колебания) и С-ритмов (кардиальные колебания, обусловленные изменениями скорости движения эритроцитов в микрососудах вследствие перепадов систолического и диастолического давления) с нормированием показателей амплитуды (А) каждого ритма по уровню ЛДФ сигнала (М): $A \text{ ритма} / M \times 100\%$, и к величине его максимального разброса (σ): $A \text{ ритма} / 3 \sigma \times 100\%$.

8) Для исследования распределения композитного состава тела и количественной оценки отеков в организме (общая жидкость в кг, внеклеточная жидкость в кг) проводилась биоимпендансметрия с использованием анализатора состава тела «Медасс АВС-02» (ООО НТЦ «МЕДАСС», г. Москва, Россия, № РЗН 2016/3886).

9) Исследование качества жизни проводилось с применением опросника CIVIQ2, учитывающего болевой, физический, социальный и психологический факторы, а также общую суммарную оценку качества жизни. Общее интегральное качество жизни оценивалось по балльной шкале: 20 баллов - полное здоровье, 100

баллов - максимальное снижение качества жизни. Балльная оценка по болевой шкале включала 4 вопроса (ценностью от 1 до 5 баллов) максимально 20 баллов; по физической шкале (4 вопроса с ценностью от 1 до 5 баллов) максимально 20 баллов; по социальной шкале (3 вопроса с ценностью от 1 до 5 баллов) максимально 15 баллов; по психологической шкале (9 вопросов с ценностью от 1 до 5 баллов) – максимально 45 баллов (Приложение 1).

10) Для оценки тяжести ПТФС использовали наиболее специфичную и широко используемую шкалу балльной оценки Villalta, которая включала оценку 5 субъективных (по оценке пациента) венозных симптомов (боль, спазмы, тяжесть, парестезия и зуд) и 6 объективных (по оценке врача) венозных симптомов (претибиальный отек, уплотнение кожи, гиперпигментация, покраснение, венозная эктазия и боль при сдавливании голени), каждый из которых оценивался по четырехбалльной шкале (0 - отсутствие, 1 - незначительный, 2 - умеренный, 3 - тяжелый), а также оценивалось наличие или отсутствие язвы в пораженной ТГВ нижней конечности [112, 200] (Приложение 2). Сумма баллов варьировала от 0 до 33, при этом суммарные показатели интерпретировались следующим образом: 0-4 балла – отсутствие ПТФС; 5-9 баллов – слабо выраженный ПТФС; 10-14 баллов – умеренно выраженный ПТФС; > 14 баллов или наличие венозной язвы свидетельствовали о тяжелой форме ПТФС [200].

2.3. Методики проведения медицинских вмешательств

Методика проведения низкочастотной магнитотерапии

Низкочастотная магнитотерапия проводилась с помощью аппарата BTL-4000 Premium (BTL Industries Limited, Великобритания, РЗН 2020/12648) на область нижних конечностей. Параметры воздействия: 46 мТл, режим- постоянное магнитное поле, форма импульса – треугольные (импульс- 10 мс, пауза- 40 мс), частота 20 Гц. Длительность процедуры составляла -15 минут, на курс лечения № 10, ежедневно.

Методика проведения сухо-воздушных углекислых ванн

Сухо-воздушные углекислые ванны проводились в установке «Реабокс» (ООО фирма "Прима XXI", Россия, ФСР 2009/06140). Температура увлажненного углекислого газа – 30 °С, скорость подачи газа – 15 л/мин, продолжительность процедуры – 15 минут, на курс лечения 10 ежедневных процедур.

Методика проведения лазерной терапии

Внутривенное лазерное облучение крови (ВЛОК) проводили с помощью аппарата «Матрикс-ВЛОК» (Научно-исследовательский центр «Матрикс», Россия, регистрационное удостоверение: ФСР 2010/09813). С аппаратом «Матрикс-ВЛОК» поставлялись одноразовые стерильные световоды с иглой КИВЛ-01 (ТУ 9444-005-72085060-2008), тип лазера — полупроводниковый диодный с длиной волны 635 нм, в непрерывном режиме, мощностью 1,5 мВт, время экспозиции 15 минут, на курс №10 (Рисунок 1 а-в).

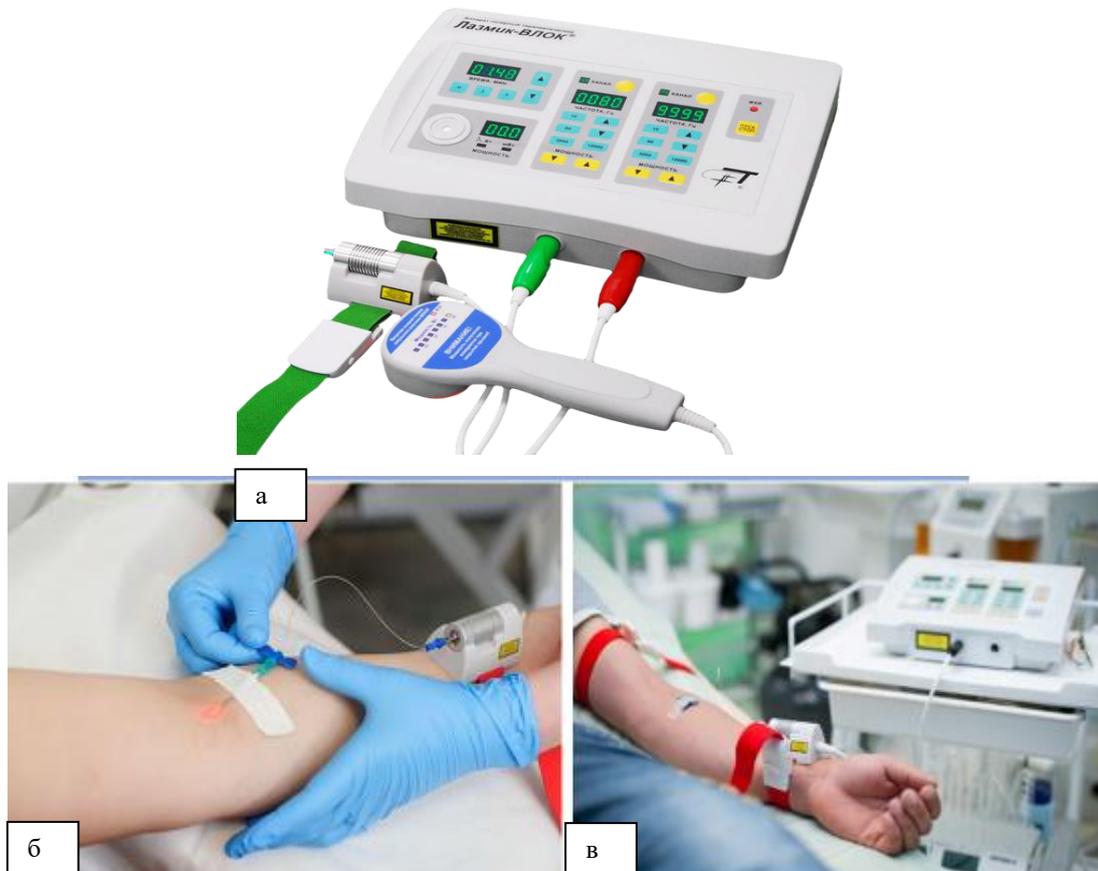


Рисунок 1 а-в. а) Аппарат «Матрикс-ВЛОК»; б,в) Процедура проведения внутривенное лазерного облучения крови

Надвенное лазерное облучение крови (НЛОК) низкоинтенсивным лазерным излучением в инфракрасном диапазоне (длина волны 890 нм) проводили на аппарате «АЗОР- 2К» (ООО "АЗОР", Россия, ФСР 2009/05839), с наложением двух матричных излучателей в области кубитальных вен на кожно на область локтевых ямок с помощью матричных излучателей. Средняя импульсная мощность составляла 10 Вт/имп., частота следования импульсов 80 Гц, продолжительность первой процедуры составляла 5 минут на поле, со второй до конца курса – по 10 минут. На курс 10 ежедневных процедур (Рисунок 2).

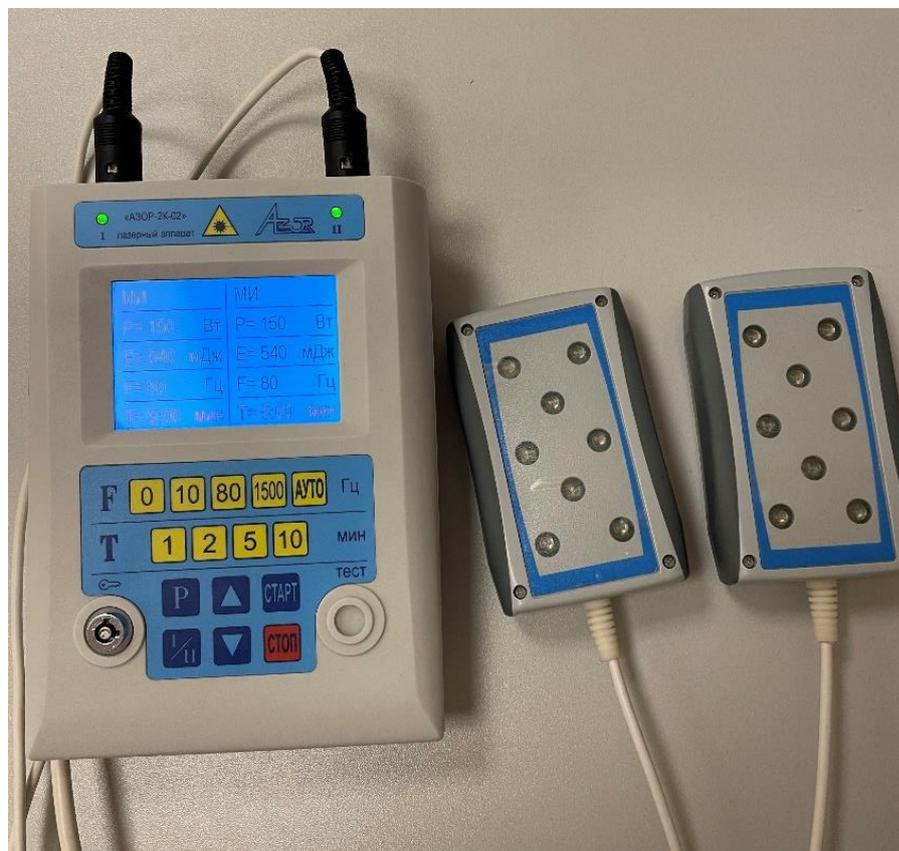


Рисунок 2. Аппарат «АЗОР- 2К».

Методика проведения лечебной физкультуры

Лечебная гимнастика проводилась после комплекса физиотерапевтических процедур в зале под контролем инструктора ЛФК в положении «лежа на спине» и включала последовательно дыхательную гимнастику; движения в крупных суставах каждой ноги; движения в суставах пальцев стопы; движения в голеностопных суставах; упражнения на укрепление мышц нижних конечностей с

чередованием мышечного напряжения и расслабления; движения лодыжек и голени в положении стоя. Каждое упражнение повторялось по 10-15 раз. Лечебная гимнастика проводилась 5 раз в неделю на курс 10 процедур.

Эластическая компрессия

Эластическая компрессия ног осуществлялась при помощи стандартного компрессионного трикотажа 2-3 класса компрессии. Трикотаж одевался утром и снимался перед процедурами и вечером, перед сном.

Медикаментозная терапия

Базовая медикаментозная терапия включала в себя прием назначенных ранее сосудистыми хирургами новых оральных антикоагулянтов (ривароксабан, апиксабан, дабигатрана этексилат), а при необходимости - двойную антиагрегантную терапию (при наличии венозных стентов). Пациенты с сопутствующей соматической патологией (гипертоническая болезнь, сахарный диабет, ИБС и т.д.), принимали базовую необходимую симптоматическую медикаментозную терапию.

2.4. Статистические методы исследования

Полученные результаты были статистически обработаны с использованием программы Statistica.10.0 (Stat Soft, Inc., США).

Для количественных переменных рассчитывали средние арифметические значения и стандартные отклонения ($M \pm SD$), если выборка подчинялась нормальному закону распределения, или медиану и первый и третий квартили - Me [$Q1$; $Q3$], если не подчинялась.

При анализе статистической значимости различий показателей, которые подчинялись закону нормального распределения, согласно критерию Колмогорова-Смирнова, применяли парный t-критерий Стьюдента. В случае, когда распределение величин не подчинялось нормальному закону распределения,

для оценки различий для зависимых выборок применяли непараметрический критерий Вилкоксона, для независимых использовали непараметрический критерий Манна-Уитни.

Качественные переменные представлены в виде абсолютных и относительных частот встречаемости (%). Достоверность различий по качественным признакам оценивали по критерию χ^2 . За уровень статистической значимости принималось $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Общая характеристика клинического статуса пациентов

Все 90 пациентов с ПТФС, участвующие в исследовании были сопоставимы по возрасту, длительности и тяжести заболевания ($p > 0,05$) (таблица 1).

Таблица 1 - Распределение пациентов с посттромбофлебитическим синдромом по группам ($M \pm SD$)

Группы	Возраст, г	Рост, см	Масса тела, кг	ИМТ, кг/м ²	Длительность заболевания, г
Основная группа-1 (n=30)	62,32±	165,89±	89,43±	34,60±	13,9±
	10,46	8,89	6,12	2,36	3,82
Основная группа-2 (n=30)	63,93±	169,96±	90,66±	32,51±	14,03±
	8,84	5,75	6,81	4,23	3,62
Контрольная группа (n=30)	62,54±	164,42±	89,98±	34,58±	12,6±
	10,68	8,68	6,32	2,23	4,02

Выборка включенных в исследование пациентов с ПТФС была представлена пациентами с избыточной массой тела и ожирением различных клинических стадий (I-III ст.), что согласуется с результатами ранее опубликованных исследований, рассматривающих ожирение и избыточную массу тела как предикторы развития и прогрессирования ХВН и повышенного риска тромбообразования [77, 110, 189].

Распределение пациентов по клиническим стадиям ПТФС показало, что в основной группе-1 (n=30) у 4 пациентов (13,3%) выявлены стадия С3 по СЕАР, у 14 пациентов (46,7%) – С4 по СЕАР, у 12 пациентов (40%) – С5 по СЕАР; в основной группе-2 (n=30) у 3 пациентов (10,0%) выявлена С3 по СЕАР, у 15

пациентов (50,0%) – С4 по СЕАР, у 12 пациентов (40%) – С5 по СЕАР; в контрольной группе (n=30) у 3 пациентов (10%) установлена стадия С3 по СЕАР, у 13 пациентов (43,3%) – С4 по СЕАР, у 14 пациентов (46,7%) – С5 по СЕАР ($p>0,05$, по критерию χ^2) (Таблица 2).

Таблица 2 - Распределение пациентов с посттромбофлебитическим синдромом по клиническим классам (классификация СЕАР) (abs/%)

Клинические классы ХВН	Основная группа-1 (n=30)	Основная группа-2 (n=30)	Контрольная группа (n=30)
С3	4 (13,3%)	3 (10%)	3 (10%)
С4	14 (46,7%)	15 (50%)	13 (43,3%)
С5	12 (40,0%)	12 (40%)	14 (46,7%)

Перед проведением курса реабилитации пациентам выполнялась визуализация венозного русла нижних конечностей с помощью ультразвукового дуплексного сканирования для установления остаточного венозного тромбоза, степени реканализации глубоких вен с целью безопасного назначения комплексных реабилитационных методик.

3.2. Динамика основных клинических показателей

При поступлении все пациенты предъявляли жалобы на плотные отеки стоп и голеней, выраженные в зависимости от стадии заболевания, в области свода стопы, внутренней и наружной лодыжек, нижней трети голени, усиливающиеся к вечеру, после статических нагрузок, чувство дискомфорта, тяжесть, распирание в ногах, боли по ходу сосудов ног. При объективном осмотре отмечались отеки стоп, голеней, плотные, слегка болезненные при пальпации, сухость кожи за счет явлений фибросклероза кожи и подкожной клетчатки, положительный симптом Штеммера, свидетельствующий о присоединении лимфатической

недостаточности. При С5 стадии по СЕАР наблюдались нарушения трофики кожи, повышенная сухость, гиперкератоз, шелушение кожи стоп и голеней, липодерматосклероз, гиперпигментация, гемосидероз, проявляющийся диффузным уплотнением и гиперемией кожи голеней.

У пациентов основных групп после проведенного курса медицинской реабилитации наблюдалось сопоставимое улучшение клинических симптомов заболевания: появление «легкости в ногах», уменьшение тяжести, утомляемости в ногах к вечеру, уменьшение гиперпигментации, зуда, шелушения кожи голеней, уплотнений в области свода стопы (Таблица 3).

Таблица 3 - Динамика клинического статуса пациентов (abs/%)

Клинические симптомы	Основная группа-1 (n=30)		Основная группа-2 (n=30)		Контрольная группа (n=30)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Тяжесть в ногах	30 (100)	5 (16,7)*	30 (100)	5 (16,7)*	30 (100)	6 (20)*
Утомляемость в ногах к вечеру	30 (100)	4 (13,3) *,**	30 (100)	6 (20)*	30 (100)	12 (40,0)*
Уплотнение кожи стоп и голеней	13 (43,3)	5 (16,7)*	12 (40,0)	5 (16,7)*	12 (40,0)	6 (20,0)
«Легкость» в ногах	0 (0)	30 (100) *,**	0 (0)	20 (66,7)*	0 (0)	15 (50)*

Примечание: * $p < 0,05$ - достоверность различий по отношению к исходным показателям; ** $p < 0,05$ - достоверность различия по отношению к контрольной группе (критерий χ^2).

У пациентов контрольной группы произошло улучшение показателей клинического статуса: уменьшились тяжесть, утомляемость в ногах к вечеру, распирающие боли в ногах.

Отмечено существенно значимое уменьшение утомляемости в ногах и появление «легкости» в ногах у пациентов основной группы-1 по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

При анализе исходных уровней антропометрических показателей (маллеолярного объема и асимметрии в нижней трети голеней) все группы были сопоставимы ($p > 0,05$). После проведенного курса реабилитации во всех группах отмечалось статистически значимое уменьшение маллеолярного объема и асимметрии нижней трети голени ($p < 0,05$) (таблица 4).

Таблица 4 - Динамика регрессии отеков голеней у пациентов с посттромбофлебитическим синдромом ($M \pm SD$)

Антропометрический показатель	Основная группа-1 (n=30)		Основная группа-2 (n=30)		Контрольная группа (n=30)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Маллеолярная окружность, см	27,89± 2,72	25,98± 2,36*	27,25± 2,94	25,62± 2,70*	28,05± 2,19	26,59± 2,03*
Асимметрия в н/3 голени, см	3,78± 1,35	2,36± 0,93*	3,56± 1,34	2,23± 1,02*	3,62± 1,18	2,52± 1,15*

Примечание: * $p < 0,05$ - достоверность различий по сравнению с исходными показателями (парный t-критерий Стьюдента)

У пациентов основной группы-1 установлена регрессия отеков голеней, о чем свидетельствовало значимое уменьшение маллеолярного объема с $27,89 \pm 2,72$ см до $25,98 \pm 2,36$ см ($p < 0,05$), отмечено уменьшение асимметрии в нижней трети голени на 37,57% ($p < 0,05$). У 86,7% пациентов отмечено уменьшение зуда и гиперемии

кожи голеней, что свидетельствовало о снижении активности венозного воспаления (индурация венозного дерматита).

У пациентов основной группы-2 отмечено уменьшение маллеолярного объема с $27,25 \pm 2,94$ см до $25,62 \pm 2,70$ см ($p < 0,05$) и асимметрии в нижней трети голени на 37,36% ($p < 0,05$).

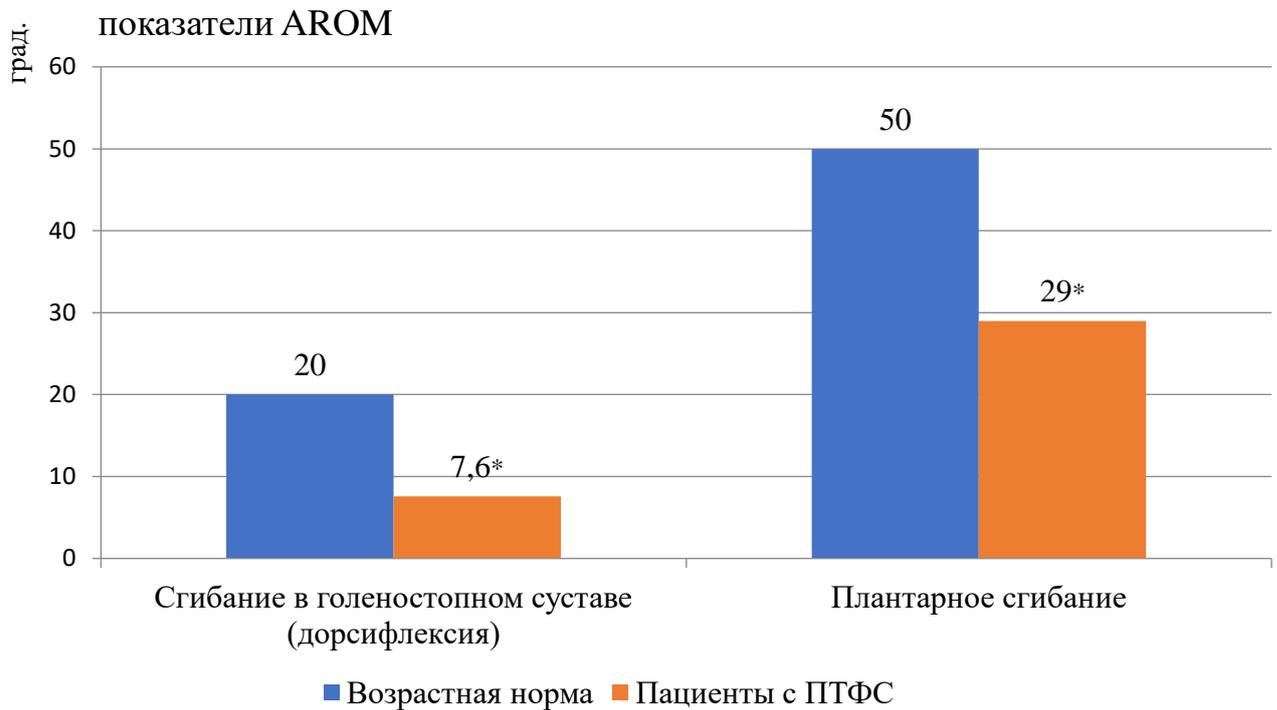
У пациентов контрольной группы отмечено уменьшение маллеолярного объема с $28,05 \pm 2,19$ см до $26,59 \pm 2,03$ см ($p < 0,05$) и уменьшение асимметрии конечностей на уровне нижней трети голени на 30,39% ($p < 0,05$). Однако, после проведенного курса реабилитации у 90% пациентов сохранялись шелушение, индурация и зуд кожи стоп и голеней.

Регрессия отеков у пациентов обеих основных групп была обусловлена не только активизацией процессов, лежащих в основе усиления венозного возврата из нижних конечностей (стимуляцией МВП голени, усиления лимфатического дренажа, увеличения диапазона движений в голеностопном суставе) под действием лечебной гимнастики в зале под контролем инструктора ЛФК, снижения явлений венозной гипертензии и коррекции микроциркуляторных нарушений под действием импульсной магнитотерапии и суховоздушных углекислых ванн, но и в результате положительного воздействия общих лазерных воздействий по методикам ВЛОК и НЛОК.

3.3. Динамика инструментальных показателей

Исходно у всех пациентов с ПТФС, по данным гониометрии, отмечалось достоверно значимое снижение диапазона движений голеностопного сустава по сравнению с нормальными значениями у здоровых лиц (дорсифлексии - на 63,0%, $p = 0,029$, плантарного сгибания - на 42,0%, $p = 0,034$), вызванное ригидностью соединительнотканых структур сустава за счет явлений фибросклероза дермы, ремоделирования внеклеточного матрикса, повышенного разрушения волокон коллагена и эластина (Рисунок 3). Функциональные нарушения подвижности в голеностопном суставе, проявляющиеся в ограничении дорсифлексии,

рассматриваются в настоящее время как один из ведущих факторов дисфункции МВП голени [2, 148].



Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с возрастной нормой

Рисунок 3. Исходные показатели дисфункции мышечно-венозной помпы нижних конечностей по результатам оценки функционального статуса с помощью гониометрии

После проведенного курса реабилитации отмечено значимое улучшение подвижности голеностопного сустава у пациентов всех групп наблюдения. Так, у пациентов основной группы-1 произошло увеличение диапазона движений в голеностопном суставе: дорсифлексия стопы (Dorsiflexion/DF) увеличилась с $7,52 \pm 2,64^\circ$ до $9,98 \pm 2,68^\circ$ ($p < 0,05$), диапазон плантарного сгибания стопы (Plantar flexion/PF) увеличился с $28,56 \pm 3,62^\circ$ до $32,52 \pm 6,08^\circ$ ($p < 0,05$). Динамика показателей гониометрии голеностопного сустава представлена в таблице 5.

У пациентов основной группы-2 также отмечено увеличение диапазона движений в голеностопном суставе (дорсифлексии) с $7,48 \pm 3,42$ до $9,62 \pm 3,56$ ($p < 0,05$), увеличение плантарного сгибания с $28,12 \pm 3,95$ до $31,65 \pm 6,26$ ($p < 0,05$).

У пациентов контрольной группы также отмечена положительная динамика показателей гониометрии: диапазон дорсифлексии стопы (DF) увеличился с $7,69 \pm 2,82$ до $9,18 \pm 2,59$ ($p < 0,05$), диапазон плантарного сгибания стопы (PF) увеличился с $28,81 \pm 4,28$ до $31,82 \pm 4,92$ ($p < 0,05$).

Таблица 5 - Динамика показателей гониометрии голеностопного сустава у пациентов с посттромбофлебитическим синдромом ($M \pm SD$)

Показатели AROM	Основная группа-1		Основная группа-2		Контрольная группа	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Плантарное сгибание, PF, градусы	$28,56 \pm 3,62$	$32,52 \pm 6,08^*$	$28,12 \pm 3,95$	$31,65 \pm 6,26^*$	$28,81 \pm 4,28$	$31,82 \pm 4,92^*$
Дорсифлексия DF, градусы	$7,52 \pm 2,64$	$9,98 \pm 2,68^*$	$7,48 \pm 3,42$	$9,62 \pm 3,56^*$	$7,69 \pm 2,82$	$9,18 \pm 2,59^*$

Примечание: AROM- диапазон движений в голеностопном суставе (Ankle Range of Motion); DF – Dorsiflexion (дорсифлексия); PF - Plantar flexion (плантарное сгибание); * $p < 0,05$ - достоверность различий по сравнению с исходными показателями (парный критерий Стьюдента).

Таким образом, после курсов медицинской реабилитации у пациентов обеих основных групп и контрольной группы было достигнуто увеличение показателей диапазона движений в голеностопном суставе, обусловленное уменьшением отеков в области стопы и нижней трети голени, что способствовало значительному увеличению эффективности мышечно-венозного насоса во время ходьбы.

3.4. Динамика показателей биоимпедансометрии

По данным биоимпедансометрии у пациентов с ПТФС перед началом реабилитации установлено увеличение процентного соотношения жировой массы, общей и внеклеточной жидкости и ИМТ, свидетельствующее о наличии ожирения и отеков.

После проведения курса реабилитации во всех исследуемых группах отмечено существенное снижение показателей общей жидкости, внеклеточной жидкости и массы тела ($p < 0,05$), что свидетельствовало об эффективном противоотечном действии предложенных реабилитационных комплексов (таблица 6).

Показатель внеклеточной жидкости в основной группе-1 и основной группе-2 снизился на 7,3% и 5,97%, соответственно. Снижение содержания общей жидкости в основной группе-1 и основной группе-2 составило 6,32% и 5,94%, снижение массы тела – 4,23% и 4,25% соответственно.

У пациентов контрольной группы отмечено снижение показателя внеклеточной жидкости на 5,3%, снижение содержания общей жидкости на 4,67% и снижение массы тела на 3,56%.

Кроме того, в 1-ой и 2-ой основных группах отмечалось существенно значимое снижение жировой массы на 9,26% и 5,93% и ИМТ на 4,0% и 4,9% соответственно ($p < 0,05$). При этом, после проведения реабилитации показатель жировой массы в группе основная-1 был существенно ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). В 1-ой основной группе также отмечено существенное снижение тощей массы ($p < 0,05$) (таблица 6).

Таблица 6 - Динамика показателей биоимпедансометрии у пациентов с посттромбофлебитическим синдромом (M±SD)

Показатели	Основная группа-1 (n=30)		Основная группа-2 (n=30)		Контрольная группа (n=30)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Масса тела, кг	89,43± 6,12	85,65± 5,01*	90,66± 6,81	86,81± 5,14*	89,67± 6,28	86,48± 5,42*
ИМТ, кг/м ²	34,60± 2,36	33,23± 2,02*	35,51± 2,23	33,78± 2,28*	34,12± 2,39	33,64± 2,15
Индекс талия/бедра	0,89± 0,06	0,88± 0,05*	0,89± 0,08	0,89± 0,07	0,87± 0,07	0,86± 0,08
Фазовый угол, градусы	6,45± 0,87	6,52± 0,88	6,09± 0,89	6,07± 0,86	6,69± 0,72	6,61± 0,79
Жировая масса, %	38,23± 7,54	34,69± 2,68*#	38,47± 5,07	36,19± 2,84*	38,96± 7,14	37,14± 6,46
Тощая масса, кг	55,24± 6,02	53,90± 4,12*	56,23± 5,85	54,02± 6,18	57,43± 8,74	56,96± 8,18
Активная клеточная масса, кг	29,57± 3,42	29,63± 3,56	29,12± 6,02	29,34± 6,12	30,74± 5,63	30,62± 5,12
Скелетно-мышечная масса, %	24,27± 5,62	24,84± 4,96	24,43± 6,23	24,84± 7,42	25,81± 5,22	25,46± 5,19
Общая жидкость, кг	40,84± 3,68	38,26± 2,04*	40,95± 3,28	38,52± 2,12*	40,53± 3,61	38,64± 2,29*
Внеклеточная жидкость, кг	17,72± 2,14	16,42± 1,56*	17,78± 2,26	16,72± 1,62*	17,57± 2,18	16,64± 1,52*

Примечание: * p<0,05; ** p<0,001 - достоверность различий по сравнению с исходными показателями. # - p<0,05 - достоверность различий по отношению к группе контроля.

3.5. Динамика лабораторных показателей

Исследуемые показатели клинических и биохимических анализов крови у пациентов всех трех исследуемых групп до начала курса реабилитации были сопоставимы ($p>0,05$). После проведенной реабилитации в основных группах достигнуто достоверно значимое снижение содержания в периферической крови количества лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов, СОЭ, СРБ, трансаминаз (АСТ) (таблица 7).

Отмеченное у пациентов основных групп достоверное снижение содержания в крови количества лейкоцитов, нейтрофилов, моноцитов и СОЭ могло свидетельствовать о снижении уровня системного неспецифического воспаления, так как активная выработка нейтрофилов и моноцитов сопровождается явлением лейкоцитарной адгезии при венозном воспалении и обуславливает трофические нарушения кожи голеней (липодерматосклероза, венозный дерматит и гиперпигментация). В основных группах также отмечено достоверное снижение показателей коагулограммы (ПТИ, МНО и фибриногена), что, видимо, было обусловлено гипокоагуляционным действием импульсной магнитотерапии и общих лазерных методик.

Следует отметить, что в основной группе-1 достигнуто существенно более значимое снижение содержания нейтрофилов и протромбинового индекса, в отличие от основной группы-2, что обусловлено специфическими реакциями ВЛОК на противовоспалительный каскад.

В контрольной группе отмечено уменьшение показателей трансаминаз крови (АЛТ, АСТ) и показателя ПТИ, что косвенно может свидетельствовать о противовоспалительном и гипокоагулирующем эффектах предложенного стандартного реабилитационного комплекса. Достоверного улучшения других лабораторных показателей в контрольной группе выявлено не было.

После лечения показатели нейтрофилов и ПТИ в основной-1 группе были существенно ниже, чем в контрольной группе, при этом, лимфоциты в контрольной группе были существенно выше, чем в основных группах ($p<0,05$) (таблица 7).

Таблица 7 - Динамика показателей клинического анализа крови, липидограммы, печеночных ферментов, уровня глюкозы и гормонов крови пациентов с посттромбофлебитическим синдромом (M±SD)

Клинические и биохимические показатели	Основная группа-1 (n=30)		Основная группа-2 (n=30)		Контрольная группа (n=30)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
НВ, г/л	136,46±12,8	134,23±11,97	133,06±14,09	131,27±10,68	134,58±14,42	133,62±12,68
Эритроциты, 10 ¹² /л	4,41±0,51	4,37±0,48	4,34±0,43	4,26±0,56	4,46±0,56	4,32±0,52
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	7,07± 1,07	6,50 ±0,84*	7,21±1,26	6,47±1,14*	7,26±1,86	7,18±1,52
с/я, %	55,68±4,92	53,24±3,12*#	54,89±3,98	53,01±3,18*	56,12±3,86	58,16±3,91
Лимфоциты, %	37,72±3,84	32,38±3,46**#	36,01±3,67	32,38±3,06**#	38,60±7,36	38,0±3,13
Моноциты, %	7,72±2,18	6,51±2,05*	7,72±2,17	6,64±2,12*	7,45±2,32	6,57±2,89
Эозинофилы, %	3,14±1,68	2,43±0,89	3,12±1,32	2,84±0,98	3,16±1,12	2,74±1,26
Тромбоциты, тыс.	256,4±56,5	254,4±49,12	262,1±59,2	259,6±52,12	267,43±58,68	259,79±54,18
СОЭ, мм/ч	16,0±5,32	13,31±3,38**	15,89±5,42	12,26±4,16**	16,61±6,12	15,53±5,59
СРБ, г/л	5,87±1,46	4,46±1,39**	5,72±1,48	4,64±1,39**	5,67±1,42	5,54±1,40
Холестерин общ.	5,38±0,97	5,43±0,86	5,32±0,78	5,30±0,69	5,48±0,76	5,39±0,69
ЛПВП	1,12±0,47	1,16±0,26	1,48±0,47	1,41±0,18	1,21±0,12	1,36±0,16
ЛПНП	3,83±0,97	3,64±0,81	3,63±0,98	3,64±0,82	3,82±0,92	3,68±0,86
Триглицериды, ТГ	1,74±0,54	1,68±0,52	1,77±0,89	1,59±0,59	1,78±0,94	1,50±0,52
Глюкоза	5,54±0,98	5,27±0,82	5,67±0,98	5,42±0,68	4,98±1,02	4,82±0,97
АСТ	25,88±8,43	19,2±6,02**	26,24±8,08	20,09±6,26*	26,97±8,69	19,6±7,52*
АЛТ	26,73±8,76	22,98±7,06	26,98±8,98	24,28±8,09	26,79±8,91	21,62±7,26*
ПТИ, %	101,43±17,23	82,89±10,98**#	99,37±18,37	90,65±14,23*	99,82±14,34*	87,8±16,86*
МНО	1,09±0,12	1,17±0,14*	1,05±0,17	1,11±0,16	1,06±0,06	1,10±0,05
Фибриноген, г/л	5,30±1,43	3,63±0,73**	4,5±1,23	3,96±0,86*	4,49±1,49	3,89±1,92

Примечание - * p<0,05; ** p<0,001 - достоверность различий средних величин по сравнению с исходными показателями (парный t-критерий Стьюдента); # - p<0,05 - достоверность различий с контрольной группой (t-критерий Стьюдента)

Достигнутое достоверное снижение количества лимфоцитов и моноцитов в периферической крови могло косвенно свидетельствовать и о снижении цитокиновой активности, поскольку именно лимфоциты и тканевые макрофаги координируют продукцию тканевых провоспалительных цитокинов, что согласуется с ранее опубликованными данными по экспрессии цитокинов при ПТФС [139].

Исходно, у пациентов с ПТФС выявлено повышение уровней провоспалительных цитокинов в крови: IL-1 на 13%, IL-6 на 14,7%, ФНО- α на 52,75%. После курса реабилитации, у пациентов основной группы-1 отмечена достоверно значимая положительная динамика экспрессии IL-6 с $7,80 \pm 3,05$ до $5,40 \pm 1,82$ пг/мл ($p=0,003$) и ФНО- α с $12,22 \pm 4,12$ пг/мл до $7,36 \pm 1,50$ пг/мл ($p=0,006$). Статистически значимой динамики снижения экспрессии IL-1, IL-6 и ФНО- α у пациентов основной группы-2 и контрольной группы не отмечено (таблица 8).

Таблица 8 - Динамика показателей провоспалительных цитокинов крови у пациентов с посттромбофлебитическим синдромом

Клинические и биохимические показатели	Основная группа-1 (n=30)		Основная группа-2 (n=30)		Контрольная группа (n=30)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Интерлейкин-1, пг/мл	$5,65 \pm 1,83$	$5,37 \pm 1,06$	$4,98 \pm 0,75$	$4,89 \pm 0,72$	$5,12 \pm 1,12$	$5,08 \pm 1,02$
Интерлейкин-6, пг/мл	$7,80 \pm 3,05$	$5,40 \pm 1,82^{**\#}$	$7,43 \pm 2,35$	$6,74 \pm 2,27$	$7,62 \pm 2,64$	$6,98 \pm 2,39$
ФНО- α , пг/мл	$12,22 \pm 4,12$	$7,36 \pm 1,50^{*\#}$	$10,18 \pm 2,96$	$9,85 \pm 2,37$	$10,98 \pm 3,68$	$10,42 \pm 2,87$

Примечание - * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ - достоверность различий по сравнению с исходными показателями (парный t-критерий Стьюдента); # - $p < 0,05$ - достоверность различий по сравнению с основной-2 и контрольной группой.

Полученные различия между двумя основными группами можно объяснить использованием в основной группе-1 методики ВЛОК, при которой лазерное излучение с длиной волны 635 нм непосредственно влияет на форменные элементы крови и цитокиновую активность, в отличие от методики НЛОК, при которой происходит опосредованное действие на исследуемые показатели крови.

3.6. Динамика показателей микроциркуляции

По данным ЛДФ до лечения у 98% пациентов с ПТФС были выявлены нарушения микроциркуляции со спастически-застойным гемодинамическим типом микроциркуляции, которые характеризовались повышением нейрогенного и миогенного тонуса артериол, нарушением циркуляции крови в веноулярном и капиллярном звеньях микроциркуляторного русла, снижением секреторной активности эндотелия, а также снижением осцилляций миогенного диапазона. Динамика показателей ЛДФ у пациентов со спастически-застойным типом микроциркуляции представлена в таблице 9.

Выявленное снижение вклада нейрогенных и миогенных колебаний, а также снижение уровня эндотелиальных колебаний, свидетельствуют об эндотелиальной дисфункции в микрососудах.

Установлено повышение показателя $A_{c/3} \sigma \times 100\%$, свидетельствующее о наличии застойных явлений на уровне прекапиллярного звена микроциркуляторного русла. О застое в веноулярном звене также свидетельствовало повышение показателя дыхательных колебаний $A_{d/3} \sigma \times 100\%$.

После проведенного курса реабилитации у пациентов обеих основных групп отмечено улучшение показателей на уровне всех звеньев микроциркуляции (артериол, прекапилляров и венул): увеличение показателей эндотелиальных (Э), нейрогенных (Н), миогенных (М) колебаний, что свидетельствовало о снижении изначально увеличенного тонуса артериол, уменьшении застойных явлений в капиллярном звене, коррекции эндотелиальной дисфункции (таблица 9, рисунок 4).

Таблица 9 - Динамика показателей лазерной доплеровской флоуметрии под влиянием курса реабилитации пациентов с посттромбофлебитическим синдромом со спастически-застойным типом микроциркуляции (Me (Q1; Q3))

Показатель (Аmax/3 σ х 100%)	Основная группа-1 (n=30)		Основная группа-2 (n=30)		Контрольная группа (n=30)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Эндотелиальные колебания, Аэ/3 σ х 100%, Э	11,39 [5,43;17,38]	14,56 [5,0; 20,13]*	11,41 [3,83;18,59]	13,45 [4,6; 20,75]*	11,42 [5,15;18,59]	13,75 [6,44;19,84]*
Нейрогенные колебания, Ан/3 σ х 100%, Н	11,99 [3,23;17,58]	14,84 [5,89; 26,05]*	11,12 [7,34;17,58]	14,58 [9,84; 27,30]*	11,20 [5,15; 20,73]	14,81 [3,62; 26,12]
Миогенные колебания, Ам/3 σ х 100%, М	11,92 [2,3;18,13]	13,0 [4,09; 21,97]*	10,39 [2,45; 15,43]	13,81 [5,27;21,97]*	10,19 [3,45; 21,09]	11,53 [4,81; 22,91]
Дыхательные колебания, Ад/3 σ х 100%, Д	8,46 [2,35;16,84]	5,0 [2,36;15,30]**	9,06 [3,76; 12,44]	6,75 [2,43; 10,87]*	8,19 [3,81;14,61]	7,40 [2,41;13,85]*
Сердечные колебания, Ас/3 σ х 100%, С	8,21 [2,92;14,79]	5,96 [2,62; 14,28]*	8,01 [3,26; 14, 79]	6,28 [2,84; 10, 98]*	7,47 [3,26; 12,79]	6,44 [2,84;11,65]

Примечание - *p - <0,05 достоверность различий по сравнению с показателями до лечения (критерий Вилкоксона)

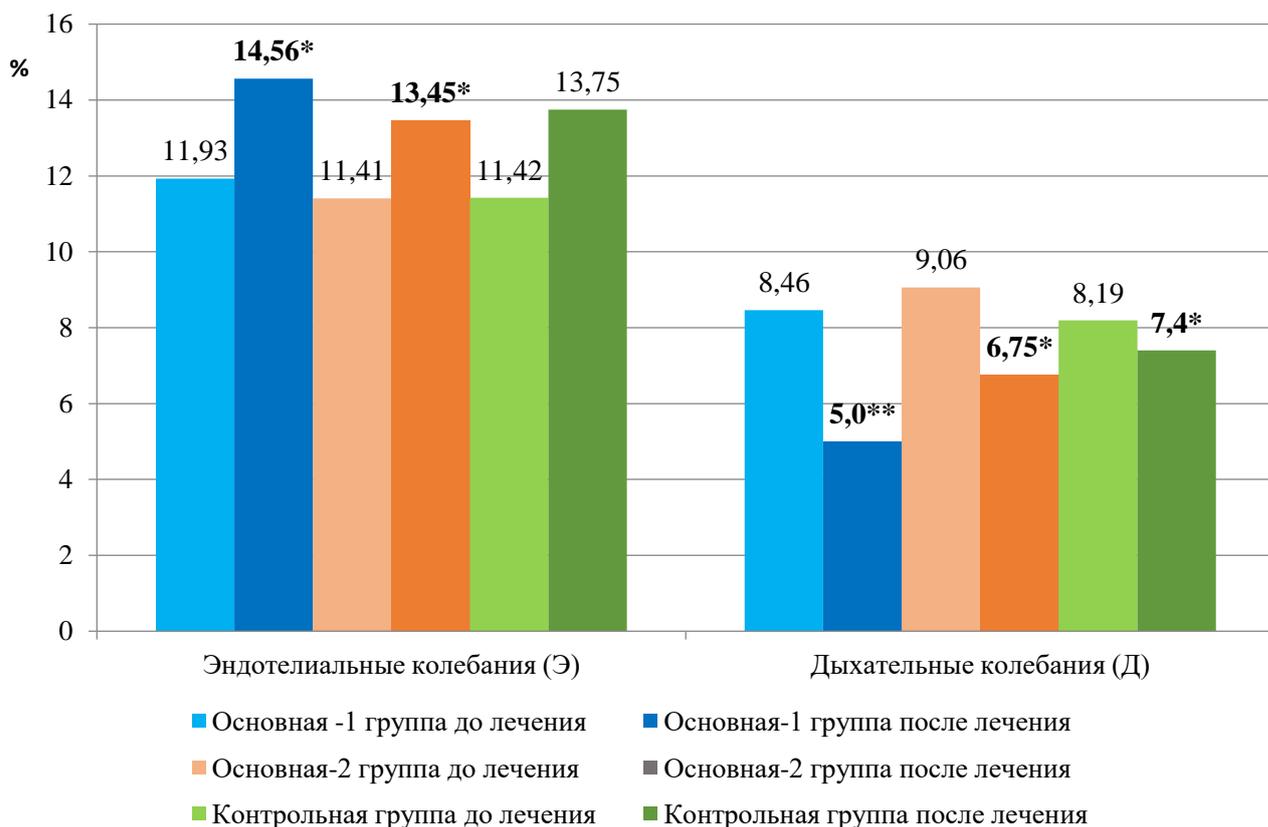


Рисунок 4. Динамика показателей эндотелиальных и дыхательных колебаний по данным ЛДФ.

Достоверное снижение показателя $A_c/3\sigma \times 100\%$ ($p < 0,05$) свидетельствовало об устранении нарушений в капиллярном звене микроциркуляции, а снижение показателя $A_d/3\sigma \times 100\%$ ($p < 0,001$) подтверждало улучшение веноулярного оттока у пациентов обеих основных групп, без существенной разницы между группами.

В контрольной группе было отмечено улучшение показателя эндотелиальных колебаний ($A_э/3 \sigma \times 100\%$), а также снижение показателя дыхательных колебаний ($A_d/3 \sigma \times 100\%$), свидетельствующие о коррекции эндотелиальной дисфункции и веноулярного застоя (таблица 9). Динамика показателей ЛДФ представлена на рис. 4.

Таким образом, предложенные программы реабилитации оказывают наряду с противоотечным эффектом положительный микроциркуляторный эффект, обусловленный улучшением венозного и лимфатического оттока из нижних конечностей, коррекцией эндотелиальной дисфункции.

3.7. Динамика показателей качества жизни

У пациентов, включенных в исследование, исходно при использовании опросника CIVIQ 2 отмечено ухудшение показателя общего качества жизни, который составил $64,47 \pm 21,2$ балла у пациентов основной группы-1, $63,49 \pm 18,97$ баллов у пациентов основной группы-2 и $65,38 \pm 16,12$ баллов у пациентов контрольной группы (Таблица 10).

Таблица 10 - Динамика показателей качества жизни пациентов по данным опросника CIVIQ2 (баллы, $M \pm SD$)

Шкала	Основная группа-1 (n=30)		Основная группа-2 (n=30)		Контрольная группа (n=30)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Болевая	$12,82 \pm 3,83$	$9,54 \pm 3,38^{**\#}$	$12,46 \pm 3,25$	$10,70 \pm 2,91^*$	$12,68 \pm 3,18$	$10,89 \pm 2,12^*$
Физическая	$13,87 \pm 4,28$	$10,56 \pm 3,36^{**}$	$12,77 \pm 3,24$	$10,86 \pm 3,08^*$	$14,12 \pm 4,68$	$11,48 \pm 3,64^*$
Социальная	$10,52 \pm 3,19$	$8,56 \pm 2,54^*$	$11,30 \pm 3,25$	$9,65 \pm 2,61^*$	$10,46 \pm 3,11$	$8,86 \pm 2,38^*$
Психологическая	$27,26 \pm 6,18$	$24,12 \pm 5,01^*$	$26,96 \pm 5,83$	$23,98 \pm 5,16^*$	$28,12 \pm 6,72$	$24,89 \pm 5,26^*$
Общая оценка	$64,47 \pm 21,2$	$52,76 \pm 18,52^*$	$63,49 \pm 18,97$	$55,19 \pm 12,12^*$	$65,38 \pm 16,12$	$56,12 \pm 14,26^*$

Примечание - * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$ - достоверность различий по сравнению с исходными показателями (парный t-критерий Стьюдента); # - $p < 0,05$ - достоверность различий по сравнению с контрольной группой (t-критерий Стьюдента).

Улучшение параметров качества жизни по болевой шкале ($p < 0,001$); по физической шкале ($p < 0,05$); по социальной шкале ($p < 0,05$); по психологической шкале ($p < 0,05$) отмечено в обеих основных группах. У пациентов контрольной группы также отмечалось улучшение показателей качества жизни по болевой, физической, социальной и психологической шкалам ($p < 0,05$), достоверное улучшение показателя общей оценки качества жизни ($p < 0,05$) (Таблица 10).

Улучшение параметров качества жизни по болевой шкале ($p < 0,001$); по физической шкале ($p < 0,05$); по социальной шкале ($p < 0,05$); по психологической шкале ($p < 0,05$) отмечено в обеих основных группах. У пациентов контрольной группы также отмечалось улучшение показателей качества жизни по болевой, физической, социальной и психологической шкалам ($p < 0,05$), достоверное улучшение показателя общей оценки качества жизни ($p < 0,05$) (Таблица 10).

Таким образом, после проведенной комплексной реабилитации отмечено статистически значимое улучшение по всем шкалам показателей качества жизни и общего качества жизни у пациентов обеих основных групп и контрольной группы различной степени выраженности. При этом показатели по болевой шкале в основной группе-1 существенно превышали показатели в контрольной группе ($p < 0,05$). Более значимые изменения показателей качества жизни в основной-1 группе были связаны с улучшением тканевой перфузии и регрессией надфасциальных отеков, вызванных выраженным противовоспалительным действием ВЛОК.

3.8. Динамика выраженности проявлений посттромбофлебитического синдрома

Исходно у пациентов всех трех исследуемых групп определялась тяжелая форма ПТФС, которой соответствовало суммарное количество баллов по шкале Виллалта более 14 баллов (таблица 11).

Таблица 11 Динамика выраженности проявлений посттромбофлебитического синдрома у исследуемых пациентов по данным шкалы Villalta (баллы, M±SD)

Шкала опросника Виллалта	Основная группа-1		Основная группа-2		Контрольная группа	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Субъективные симптомы						
Венозная язва	0	0	0	0	0	0
Болезненность при компрессии	1,74±0,57	1,15±0,36**#	1,84±0,62	1,16±0,37**#	1,77±0,57	1,60±0,53
Расширение вен	1,95±0,61	1,73±0,57	2,00±0,68	1,74±0,57	1,97±0,65	1,80±0,59
Покраснение	1,41±0,43	0,94±0,31**#	1,63±0,54	1,05±0,35**	1,33±0,43	1,16±0,38
Индурация	1,21±0,35	0,95±0,27**#	1,68±0,56	1,15±0,36*	1,23±0,46	1,17±0,39
Объективные симптомы						
Отек	2,05±0,64	1,47±0,47**	2,07±0,65	1,32±0,48**	2,0±0,68	1,63±0,58*
Гиперпигментац ия	1,36±0,46	1,10±0,37*#	1,73±0,57	1,21±0,42*	1,42±0,47	1,36±0,45
Зуд	1,21±0,45	0,63±0,21**#	1,23±0,46	0,68±0,23**#	1,27±0,46	1,20±0,41
Парестезии	0,89±0,29	0,74±0,25	1,01±0,34	0,73±0,24	0,96±0,32	0,90±0,35
Чувство тяжести	1,95±0,67	1,31±0,43**#	1,94±0,65	1,26±0,42**#	1,93±0,64	1,70±0,57
Судороги	1,15±0,38	0,57±0,19*#	1,31±0,43	0,63±0,21*#	1,17±0,37	1,06±0,35
Боль	1,89±0,61	1,31±0,46**#	2,0±0,68	1,37±0,46**#	1,97±0,68	1,63±0,54*
Общее количество баллов	16,61±5,52	11,9±3,98**#	18,44±6,28	12,30±4,12**#	17,02±5,92	15,21±5,28

Примечание - * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$ - достоверность различий средних величин по сравнению с исходными показателями (парный t-критерий Стьюдента); # - $p < 0,05$ - достоверность различий по сравнению с контрольной группой (t-критерий Стьюдента).

После проведенного курса реабилитации у пациентов основных групп отмечено достоверно значимое ($p < 0,05$) снижение таких показателей субъективных симптомов ПТФС, как болезненность при компрессии, покраснение, индукция кожи. Полученные показатели в основных группах были существенно ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,05$).

Также после проведенного курса реабилитации у пациентов двух основных групп была отмечена достоверно значимая ($p < 0,05$) положительная динамика объективных симптомов ПТФС в виде уменьшения балльной оценки отеков, гиперпигментации, зуда, парестезии, чувства тяжести, судорог и боли, существенно более выраженная по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). Статистически значимое улучшение в контрольной группе достигнуто лишь по показателям отека и боли ($p < 0,05$).

По показателю суммарной оценки баллов по шкале Виллалта также были выявлены достоверные различия между основными группами и контрольной группой, что свидетельствовало об эффективности проведенного комплексного курса реабилитации с применением общих методик лазерной терапии и позволило снизить тяжесть проявления ПТФС с тяжелой формы до умеренно выраженной: с $16,61 \pm 8,42$ баллов до $11,9 \pm 7,98$ баллов ($p < 0,05$) у пациентов основной группы -1 и с $18,44 \pm 10,28$ баллов до $12,30 \pm 9,12$ баллов ($p < 0,05$) у пациентов основной группы -2.

3.9. Оценка отдаленных результатов медицинской реабилитации

Улучшение показателей качества жизни пациентов с ПТФС является приоритетной задачей проведения комплексной медицинской реабилитации.

Коррекция болевого, отечного синдромов, патогенетически обусловленных венозной гипертензией при ПТФС, сопровождающихся снижением качества жизни, достигается за счет стимуляции МВП нижних конечностей, улучшения процессов микроциркуляции и лимфодренажа, снижения экспрессии циркулирующих провоспалительных биомаркеров, что обуславливает

положительный терапевтический эффект проводимой комплексной реабилитации с использованием стандартных методов ЛФК, магнитотерапии, СУВ, а также общих методик лазерного облучения крови.

В связи с чем, в отдаленном периоде всем пациентам, участвующим в исследовании, нами была проведена оценка качества жизни по данным опросника CIVIQ2 (таблица 12).

По данным опросника CIVIQ2, через 6 мес. после реабилитации в обеих основных группах исследуемые показатели незначительно превышали показатели, полученные после лечения. Кроме того, показатели по всем шкалам, кроме социальной шкалы, оставались на уровне, который достоверно значимо был ниже исходных показателей ($p < 0,05$) (таблица 12).

В то же время, в контрольной группе показатели по болевой, социальной и психологической шкалам были существенно выше, чем показатели, полученные непосредственно после лечения. Выявлены достоверно значимые различия между основной группой-1 и контрольной группой по болевой шкале и общей оценке качества жизни ($p < 0,05$) (таблица 12).

Полученные данные указывают, что и в отдаленном периоде отмечена высокая эффективность проведенной реабилитации по показателю качества жизни у пациентов, получавших различные общие методики лазерной терапии.

Таким образом, разработанные комплексные программы реабилитации, с применением общих методик лазерного облучения крови на фоне стандартной программы медицинской реабилитации пациентов с ПТФС, включающие в себя проведение импульсной магнитотерапии, сухо-воздушных углекислых ванн, ЛФК и эластической компрессии обладают более высокой клинической эффективностью по сравнению со стандартной программой медицинской реабилитации, о чем свидетельствовали более выраженный регресс отеков и болевого синдрома, достоверное снижение жировой массы на 8,4%, повышение общего интегрального качества жизни и более значимое снижение содержания лейкоцитов, СОЭ и СРБ, что подтверждает более выраженное снижение неспецифического системного воспаления под влиянием общих лазерных воздействий.

Таблица 12 - Динамика показателей качества жизни пациентов с посттромбофлебитическим синдромом через 6 месяцев после реабилитации по данным опросника CIVIQ2, баллы (M±SD)

Шкала	Основная группа -1 (n=30)			Основная группа -2 (n=30)			Контрольная группа -2 (n=30)		
	До лечения	После лечения	Через 6 мес.	До лечения	После лечения	Через 6 мес.	До лечения	После лечения	Через 6 мес.
Болевая	12,90± 3,83	9,46± 3,38**#	10,14± 2,73*#	12,46± 3,25	10,70± 2,91*	11,12± 2,97	12,73± 3,18	10,93± 3,21*	12,34± 3,78'
Физическая	13,76± 4,35	10,53± 3,34**	11,12± 3,89*	12,77± 3,24	10,86± 3,08*	11,05± 3,27*	14,23± 4,71	11,86± 3,80*	12,24± 3,98
Социальная	10,33± 3,19	8,60± 2,69*	9,11± 3,86	11,30± 3,25	9,65± 2,61*	10,18± 3,48	10,23± 3,11	8,90± 2,38*	10,12± 3,37'
Психологическая	27,26± 6,18	24,23± 5,01*	24,26± 5,08*	26,96± 5,83	23,98± 5,16*	25,02± 5,38	28,36± 6,71	24,89± 5,26*	28,48± 9,49'
Общая оценка	64,15± 21,20	52,83± 18,50*	54,63± 12,68*#	63,49± 18,97	55,19± 12,12**	57,37± 13,99	65,50± 16,01	56,58± 14,35*	63,18± 16,02

Примечание: Примечание - * p<0,05; ** p<0,001 - достоверность различий по сравнению с исходными показателями (парный t-критерий Стьюдента); # - p<0,05 - достоверность различий по сравнению с контрольной группой (t-критерий Стьюдента), 'p<0,05 – достоверность различий по отношению к показателям после лечения (парный t-критерий Стьюдента).

Следует также отметить, что включение в комплекс ВЛОК обеспечивает более значимое снижение активности провоспалительных цитокинов (IL-6 и ФНО- α), чем НЛОК, что, видимо, обусловлено непосредственным селективным влиянием низкоинтенсивного лазерного излучения красного спектра (длиной волны 635 нм) на каскад исходно повышенных провоспалительных цитокинов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одним из важных направлений развития восстановительной медицины является разработка новых эффективных программ медицинской реабилитации пациентов с заболеваниями сосудов, к которым относится и ПТФС, развивающийся у 20% - 50% пациентов в течение от нескольких месяцев до нескольких лет после перенесенного ТГВ. Примерно у 5-10% пациентов развиваются тяжелые формы ПТФС, клинически проявляющиеся в виде спектра варьируемых симптомов, таких как хроническая изнуряющая боль в нижних конечностях, выраженные отеки и ВТЯ голени, которые требуют назначения интенсивных дорогостоящих медицинских вмешательств и длительных курсов реабилитации [104-106]. Высокая стоимость лечения тяжелых форм ПТФС в основном связана с высокотехнологическим хирургическим вмешательством, увеличением дней нетрудоспособности, а также существенным снижением качества жизни пациентов [17, 18, 113, 127].

В ранее проведенных исследованиях доказано, что повышенные уровни провоспалительных цитокинов (интерлейкина-6 и TNF- α), связанных с активностью воспаления, снижают рассасывание тромба и процессы реканализации венозного тромбоза [30, 36, 139, 179]. Существует мнение, что активность системного воспаления является предпосылкой не только для образования тромба, но и для его реканализации, хотя результаты применения цитокиновой коррекции в настоящее время противоречивы.

Несмотря на разработку и внедрение в клиническую практику новых медикаментозных и инструментальных методов профилактики венозного тромбоза, не удается снизить частоту рецидивирования ТГВ, а также количество пациентов с остаточным тромбозом после проведения курсов антикоагулянтной терапии [83, 98]. В этой связи возрастает роль комплексной консервативной терапии, включающей курсы медицинской реабилитации, в том числе у пациентов,

перенесших оперативные вмешательства с применением эндоваскулярных и гибридных хирургических технологий [12, 13, 17, 23].

Результатом эффективной реабилитации пациентов с ПТФС должна рассматриваться полная реканализация тромбированных вен для предотвращения прогрессирования ПТФС. Достижение данной цели реабилитации возможно при активации противосвертывающей системы гемостаза, купировании паравазального и системного воспаления, клеточной пролиферации и сосудистого ремоделирования, предполагающих активное участие различных клеток, включающих форменные элементы крови (лейкоциты, тромбоциты), фибробласты, клетки гладкой мускулатуры сосудов, эндотелиальные клетки, а также высвобождение различных биомолекул, включая цитокины, хемокины, фибрин и коллаген. Изменения в любом из этих физиологических процессов реканализации вен при ПТФС могут препятствовать лечению и способствовать прогрессированию заболевания, несмотря на проводимую консервативную терапию. Кроме этого, растворимые биомаркеры могут быть использованы как маркеры активности воспалительного процесса и использоваться в качестве предикторов прогрессирования ПТФС, а также для определения персонализированной программы реабилитации (с включением той или иной общей методики лазерного облучения крови: ВЛОК или НЛОК), влияющих непосредственно на форменные элементы крови (лейкоциты, тромбоциты и эритроциты), а также циркулирующие провоспалительные маркеры, опосредующие противовоспалительный, гипокоагулирующий и микроциркуляторный эффекты.

На основании вышеуказанного, целью исследования явилось научное обоснование и разработка комплексных методов медицинской реабилитации пациентов с ПТФС нижних конечностей с применением различных общих методик лазерного облучения крови.

В задачи исследования входили оценка клинической эффективности применения общих методик лазерной терапии в виде ВЛОК или НЛОК на фоне стандартной программы реабилитации у пациентов с ПТФС нижних конечностей; изучение влияния разработанных реабилитационных программ с применением

общих методик лазерной терапии на функциональные показатели МВП голени по показателям гониометрии и композитный состав тела по данным биоимедансометрии; изучение влияния разработанных комплексных программ медицинской реабилитации с применением различных общих методик лазерной терапии у пациентов с ПТФС на экспрессию провоспалительных цитокинов, тканевых факторов воспаления и показатели гемокоагуляции; оценка корригирующего влияния разработанных комплексных программ медицинской реабилитации с применением различных общих методик лазерной терапии на показатели микроциркуляции и эндотелиальной дисфункции; изучение влияния разработанных реабилитационных комплексов с применением различных общих методик лазерной терапии у пациентов с пПТФС нижних конечностей на показатели качества жизни непосредственно после и в отдаленные сроки (через 6 месяцев) после проведения курса реабилитации.

Настоящее исследование проведено на базе отделения медицинской реабилитации взрослых для пациентов с соматическими заболеваниями № 1 Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России в рамках НИР «Разработка и научное обоснование применения персонализированных программ медицинской реабилитации пациентов с посттромбофлебитическим синдромом нижних конечностей с использованием природных и преформированных физических факторов», проводимого по государственному заданию МЗ РФ в 2021-2023 гг. году.

За прошедший период (2021-2023 гг.) было пролечено 90 пациентов с ПТФС нижних конечностей (ХВН С3-С5 по клинической классификации СЕАР), из которых 69 составили женщины (76,7%), 21 – мужчины (23,3%).

Методом простой рандомизации пациенты были разделены на три группы: две основные и контрольную группы.

Пациенты контрольной группы (30 чел.) получали стандартный реабилитационный комплекс, который включал в себя проведение импульсной магнитотерапии на область нижних конечностей индуктором-соленоидом (с

индукцией 40 мТл, частотой 20 Гц, в режиме – «импульсное магнитное поле» с импульсами прямоугольной формы), сухо-воздушные углекислые ванны в установке «Реабокс» с температурой увлажненного углекислого газа – 30 °С, со скоростью подачи газа – 15 л/мин, структурированную лечебную гимнастику в зале под контролем инструктора ЛФК по 10 процедур на курс реабилитации, а также стандартную эластическую компрессию (2-3 класс компрессии) на фоне медикаментозной терапии.

Пациентам основной группы-1 (30 чел.) на фоне стандартного реабилитационного комплекса проводили процедуры ВЛОК с помощью аппарата «Матрикс-ВЛОК» в просвет кубитальной вены через одноразовый стерильный световод, с длиной волны НИЛИ – 635 нм, в непрерывном режиме при выходной мощности - 2 мВт и экспозиции 10 минут.

В основной группе-2 (30 чел.) на фоне стандартного реабилитационного комплекса проводили процедуры НЛОК в инфракрасном диапазоне с длиной волны 890 нм на кожу на область локтевых ямок с помощью матричных излучателей. Средняя импульсная мощность составляла 10 Вт/имп, частота следования импульсов 80 Гц, продолжительность первой процедуры составляла 5 минут на поле, со второй до конца курса – по 10 минут. На курс по 10 ежедневных процедур.

Курс медицинской реабилитации составил 14 дней.

Клиническое обследование всех пациентов с ПТФС включало анализ жалоб, сбор анамнеза, осмотр, анкетирование, применение лабораторных, функциональных методов исследования. В исследовании изучались антропометрические, биохимические показатели, включавшие экспрессию провоспалительных цитокинов, исследовались показатели микроциркуляции с помощью ЛДФ. Для изучения композитного состава тела и контроля за отеками (количество внеклеточной жидкости, общей жидкости) использовали метод биоимпедансометрии. Для визуализации состояния венозного русла нижних конечностей использовали метод дуплексного сканирования вен нижних конечностей. Функциональное состояние голеностопного сустава оценивали с

помощью гониометрии голеностопного сустава с использованием стандартного гониометра. Оценка качества жизни проводилась с использованием вено-специфического опросника CIVIQ2. Для определения степени тяжести ПТФС проводили анкетирование по шкале Виллалта. Статистический анализ полученных результатов проводился с использованием программы Statistica 10.0 (StatSoft, США).

Все 90 пациентов с ПТФС, участвовавшие в исследовании, были сопоставимы по возрасту, длительности и тяжести заболевания. У всех пациентов в анамнезе был документально подтвержденный эпизод ТГВ различной давности. Перед проведением курса реабилитации пациентам выполнялась визуализация венозного русла нижних конечностей с помощью ультразвукового дуплексного сканирования для установления остаточного венозного тромбоза, степени реканализации глубоких вен с целью безопасного назначения комплексных реабилитационных методик.

Средний возраст пациентов составил – $62,93 \pm 10,23$ года, длительность заболевания – $12,52 \pm 4,62$ лет, ИМТ – $33,63 \pm 4,60$ кг/м². Среди пациентов преобладали женщины (76,7%), у пациентов поражение обеих нижних конечностей отмечено в 72,23% (65) случаев.

Распределение пациентов по клиническим стадиям ПТФС показало, что в основной группе-1 у 4 пациентов (13,3%) выявлена С3 стадия по СЕАР, у 14 пациентов (46,7%) – С4 по СЕАР, у 12 пациентов (40%) – С5 по СЕАР; в основной группе-2 у 3 пациентов (10,0%) выявлена С3 стадия по СЕАР, у 15 пациентов (50,0%) – С4 по СЕАР, у 12 пациентов (40%) – С5 по СЕАР; в контрольной группе (n=30) у 3 пациентов (10%) установлена С3 стадия по СЕАР, у 13 пациентов (43,3%) – С4 по СЕАР, у 14 пациентов (46,7%) – С5 по СЕАР.

Исходно при поступлении пациенты предъявляли жалобы на плотные отеки стоп и голеней, выраженные в зависимости от стадии заболевания, в области свода стопы, внутренней и наружной лодыжек, нижней трети голени, усиливающиеся к вечеру, после статических нагрузок, чувство дискомфорта, тяжесть, распирание в ногах, боли по ходу сосудов ног. При объективном осмотре отмечались отеки стоп,

голеней, плотные, слегка болезненные при пальпации, повышенная сухость кожи за счет явлений фибросклероза кожи и подкожной клетчатки, положительный симптом Штеммера, свидетельствующий о присоединении лимфатической недостаточности. При С5 стадии по СЕАР наблюдались выраженные трофические расстройства: гиперкератоз, шелушение кожи стоп и голеней, липодерматосклероз, гиперпигментация, гемосидероз, проявляющийся диффузным уплотнением и гиперемией кожи нижних конечностей.

После проведенного курса медицинской реабилитации у пациентов основных групп наблюдалось сопоставимое улучшение клинических симптомов заболевания: появление «легкости в ногах», уменьшение тяжести, утомляемости в ногах к вечеру, уменьшение гиперпигментации, зуда, шелушения кожи голеней, уплотнений в области свода стопы.

У пациентов контрольной группы произошло улучшение показателей клинического статуса: уменьшились тяжесть, утомляемость в ногах к вечеру, распирающие боли в ногах.

Отмечено существенно значимое уменьшение утомляемости в ногах и появление «легкости» в ногах у пациентов основной группы-1 по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

При анализе исходных уровней антропометрических показателей (маллеолярного объема и асимметрии в нижней трети голеней) все группы были сопоставимы ($p > 0,05$). После проведенного курса реабилитации во всех группах отмечалось статистически значимое уменьшение маллеолярного объема и асимметрии нижней трети голени ($p < 0,05$).

У пациентов основной группы-1 установлена регрессия отеков голеней, о чем свидетельствовало значимое уменьшение маллеолярного объема с $27,89 \pm 2,72$ см до $25,98 \pm 2,36$ см ($p < 0,05$), отмечено уменьшение асимметрии в нижней трети голени на 37,57% ($p < 0,05$). У 86,7% пациентов отмечено уменьшение зуда и гиперемии кожи голеней, что свидетельствовало о снижении активности венозного воспаления (индурация венозного дерматита).

У пациентов основной группы-2 также отмечено уменьшение маллеолярного объема с $27,25 \pm 2,94$ см до $25,62 \pm 2,70$ см ($p < 0,05$) и асимметрии в нижней трети голени на 37,36% ($p < 0,05$).

У пациентов контрольной группы отмечено уменьшение маллеолярного объема с $28,05 \pm 2,19$ см до $26,59 \pm 2,03$ см ($p < 0,05$) и уменьшение асимметрии конечностей на уровне нижней трети голени на 30,39% ($p < 0,05$). Однако, после проведенного курса реабилитации у 90% пациентов сохранялись шелушение, индурация и зуд кожи стоп и голеней.

Регрессия отеков у пациентов обеих основных групп, по-видимому, была обусловлена не только активизацией процессов, лежащих в основе усиления венозного возврата из нижних конечностей (стимуляцией мышечно-венозной помпы голени, усиления лимфатического дренажа, увеличения диапазона движений в голеностопном суставе) под действием лечебной гимнастики в зале под контролем инструктора ЛФК, снижения явлений венозной гипертензии и коррекции микроциркуляторных нарушений под действием импульсной магнитотерапии и суховоздушных углекислых ванн, но и в результате положительного воздействия общих лазерных воздействий по методикам ВЛОК и НЛОК.

Исходно у всех пациентов с ПТФС, по данным гониометрии, отмечалось значительное снижение диапазона движений голеностопного сустава по сравнению с нормальными значениями у здоровых лиц (дорсифлексии на 63,0%, плантарного сгибания на 42,0%), вызванное ригидностью соединительнотканых структур сустава за счет явлений фибросклероза дермы, ремоделирования внеклеточного матрикса, повышенного разрушения волокон коллагена и эластина. Функциональные нарушения подвижности в голеностопном суставе, проявляющиеся в ограничении дорсифлексии, рассматриваются в настоящее время как один из ведущих факторов дисфункции МВП голени [2, 148].

После проведенного курса реабилитации отмечено значимое улучшение подвижности голеностопного сустава у пациентов основной группы-1, что сопровождалось увеличением диапазона движений в голеностопном суставе:

дорсифлексия стопы (Dorsiflexion/DF) увеличилась с $7,52 \pm 2,64^\circ$ до $9,98 \pm 2,68^\circ$ ($p < 0,05$), диапазон плантарного сгибания стопы (Plantar flexion/PF) увеличился с $28,56 \pm 3,62^\circ$ до $32,52 \pm 6,08^\circ$ ($p < 0,05$).

У пациентов основной группы-2 также отмечено достоверное увеличение диапазона движений в голеностопном суставе: дорсифлексии с $7,48 \pm 3,42$ до $9,62 \pm 3,56$ ($p < 0,05$), увеличение плантарного сгибания с $28,12 \pm 3,95$ до $31,65 \pm 6,26$ ($p < 0,05$).

У пациентов контрольной группы также отмечена положительная динамика показателей гониометрии: диапазон дорсифлексии стопы увеличился с $7,69 \pm 2,82$ до $9,18 \pm 2,59$ ($p < 0,05$), диапазон плантарного сгибания стопы (PF) увеличился с $28,81 \pm 4,28$ до $31,82 \pm 4,92$ ($p < 0,05$).

Таким образом, после курсов медицинской реабилитации у пациентов обеих основных групп и контрольной группы было достигнуто увеличение показателей диапазона движений в голеностопном суставе, обусловленное уменьшением отеков в области стопы и нижней трети голени, что способствовало значительному увеличению эффективности мышечно-венозного насоса во время ходьбы, что согласуется с ранее проведенными исследованиями [2, 148].

По данным биоимпедансометрии у пациентов с ПТФС перед началом реабилитации установлено увеличение процентного соотношения жировой массы, общей и внеклеточной жидкости и ИМТ, свидетельствующие о наличии ожирения и отеков, что согласуется с опубликованными ранее данными, рассматривающими ожирение как предиктор развития и прогрессирования ПТФС [77, 110, 114].

После проведения курса реабилитации во всех исследуемых группах отмечено существенное снижение показателей общей жидкости, внеклеточной жидкости и массы тела ($p < 0,05$), что свидетельствовало об эффективном противоотечном действии предложенных реабилитационных комплексов.

Показатель внеклеточной жидкости в основной группе-1 и основной группе-2 снизился на 7,3% и 5,97% соответственно. Снижение содержания общей жидкости в основной группе-1 и основной группе-2 составило 6,32% и 5,94%, снижение массы тела – 4,23% и 4,25% соответственно.

У пациентов контрольной группы отмечено снижение показателя внеклеточной жидкости на 5,3%, снижение содержания общей жидкости на 4,67% и снижение массы тела на 3,56%.

Кроме того, в 1-ой и 2-ой основных группах отмечалось существенно значимое снижение жировой массы на 9,26% и 5,93% и ИМТ на 4,0% и 4,9% соответственно ($p < 0,05$). При этом, после проведения реабилитации показатель жировой массы в группе основная-1 был существенно ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). В 1-ой основной группе также отмечено существенное снижение тощей массы ($p < 0,05$).

Исследуемые показатели клинических и биохимических анализов крови у пациентов всех трех исследуемых групп до начала курса реабилитации были сопоставимы ($p > 0,05$).

Исходно у пациентов с ПТФС выявлено повышение уровней провоспалительных цитокинов в крови: IL-1 на 13%, IL-6 на 14,7%, ФНО- α на 52,75%. Полученные данные подтвердили результаты ранее опубликованных исследований, свидетельствующих о повышении уровней биомаркеров воспаления у пациентов с ПТФС (в частности IL-1, IL-6, ФНО- α), поскольку предполагается, что существует тесная связь между активностью воспаления и гиперкоагуляцией [139].

После проведенной реабилитации в основных группах достигнуто достоверно значимое снижение содержания в периферической крови количества лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов, СОЭ, СРБ, трансаминаз (АСТ).

Отмеченное у пациентов основных групп достоверное снижение содержания в крови количества лейкоцитов, нейтрофилов, моноцитов и СОЭ могло свидетельствовать о снижении уровня системного неспецифического воспаления, так как активная выработка нейтрофилов и моноцитов сопровождается явлением лейкоцитарной адгезии при венозном воспалении и обуславливает трофические нарушения кожи голени (липодерматосклероза, венозный дерматит и гиперпигментация). В основных группах также отмечено достоверное снижение показателей коагулограммы (ПТИ, МНО и фибриногена), что, видимо, было

обусловлено гипокоагуляционным действием импульсной магнитотерапии и общих лазерных методик.

Следует отметить, что в основной группе-1 достигнуто существенно более значимое снижение содержания нейтрофилов и протромбинового индекса, в отличие от основной группы-2, что обусловлено специфическими реакциями ВЛОК на противовоспалительный каскад [87, 88, 91, 212].

В контрольной группе отмечено уменьшение показателей трансаминаз крови (АЛТ, АСТ) и показателя ПТИ, что косвенно может свидетельствовать о противовоспалительном и гипокоагулирующем эффектах предложенного базового реабилитационного комплекса. Достоверного улучшения других лабораторных показателей в контрольной группе выявлено не было.

После курса реабилитации показатели нейтрофилов и ПТИ в основной-1 группе были существенно ниже, чем в контрольной группе, при этом, лимфоциты в контрольной группе были существенно выше, чем в обеих основных группах ($p < 0,05$).

Достигнутое достоверное снижение количества лимфоцитов и моноцитов в периферической крови могло косвенно свидетельствовать и о снижении цитокиновой активности, поскольку именно лимфоциты и тканевые макрофаги координируют продукцию тканевых провоспалительных цитокинов, что согласуется с ранее опубликованными данными по экспрессии цитокинов при ПТФС [139].

Исходно, у пациентов с ПТФС выявлено повышение уровней провоспалительных цитокинов в крови: IL-1 на 13%, IL-6 на 14,7%, ФНО- α на 52,75%.

После курса реабилитации у пациентов основной группы-1 отмечена достоверно значимая положительная динамика экспрессии IL-6 с $7,80 \pm 3,05$ до $5,40 \pm 1,82$ пг/мл ($p = 0,003$) и ФНО- α с $12,22 \pm 4,12$ пг/мл до $7,36 \pm 1,50$ пг/мл ($p = 0,006$).

Статистически значимой динамики снижения экспрессии IL-1, IL-6 и ФНО- α у пациентов основной группы-2 и контрольной группы не отмечено.

Полученные различия между двумя основными группами можно объяснить использованием в основной группе-1 методики ВЛОК, при которой лазерное излучение с длиной волны 635 нм непосредственно влияет на форменные элементы крови и цитокиновую активность, в отличие от методики НЛОК, при которой происходит опосредованное действие на исследуемые показатели крови [91].

По данным ЛДФ до лечения у 98% пациентов с ПТФС были выявлены нарушения микроциркуляции со спастически-застойным гемодинамическим типом микроциркуляции, которые характеризовались повышением нейрогенного и миогенного тонуса артериол, нарушением циркуляции крови в веноулярном и капиллярном звеньях микроциркуляторного русла, снижением секреторной активности эндотелия, а также снижением осцилляций миогенного диапазона.

Выявленное снижение вклада нейрогенных и миогенных колебаний, а также снижение уровня эндотелиальных колебаний свидетельствуют об эндотелиальной дисфункции в микрососудах. Установлено повышение показателя $A_c/3 \sigma \times 100\%$, свидетельствующее о наличии застойных явлений на уровне прекапиллярного звена микроциркуляторного русла. О застое в веноулярном звене также свидетельствовало повышение показателя дыхательных колебаний $A_d/3 \sigma \times 100\%$.

После проведенного курса реабилитации у пациентов обеих основных групп отмечено улучшение показателей на уровне всех звеньев микроциркуляции (артериол, прекапилляров и венул): увеличение показателей эндотелиальных (Э), нейрогенных (Н), миогенных (М) колебаний, что свидетельствовало о снижении изначально увеличенного тонуса артериол, уменьшении застойных явлений в капиллярном звене, коррекции эндотелиальной дисфункции.

Достоверное снижение показателя $A_c/3\sigma \times 100\%$ ($p < 0,05$) расценивалось как устранение нарушений в капиллярном звене микроциркуляции, а снижение показателя $A_d/3\sigma \times 100\%$ ($p < 0,001$) подтверждало улучшение веноулярного оттока у пациентов обеих основных групп, без существенной разницы между группами.

В контрольной группе было отмечено улучшение показателя эндотелиальных колебаний ($A_э/3 \sigma \times 100\%$), а также снижение показателя

дыхательных колебаний (Ад/3 σ x 100%), свидетельствующие о коррекции эндотелиальной дисфункции и веноулярного застоя.

У большинства наблюдавшихся пациентов исходно при использовании опросника CIVIQ 2 было выявлено ухудшение показателя общего качества жизни, который составил - $64,47 \pm 21,2$ балла у пациентов основной группы-1, $63,49 \pm 18,97$ баллов у пациентов основной группы-2 и $65,38 \pm 16,12$ баллов у пациентов контрольной группы (100 баллов – абсолютное снижение качества жизни).

Улучшение параметров качества жизни по болевой шкале ($p < 0,001$); по физической шкале ($p < 0,05$); по социальной шкале ($p < 0,05$); по психологической шкале ($p < 0,05$) отмечено в обеих основных группах. У пациентов контрольной группы также отмечалось улучшение показателей качества жизни по болевой, физической, социальной и психологической шкалам ($p < 0,05$), достоверное улучшение показателя общей оценки качества жизни ($p < 0,05$).

Улучшение параметров качества жизни по болевой шкале ($p < 0,001$); по физической шкале ($p < 0,05$); по социальной шкале ($p < 0,05$); по психологической шкале ($p < 0,05$) отмечено в обеих основных группах. У пациентов контрольной группы также отмечалось улучшение показателей качества жизни по болевой, физической, социальной и психологической шкалам ($p < 0,05$), достоверное улучшение показателя общей оценки качества жизни ($p < 0,05$).

Исходно, у пациентов всех трех исследуемых групп определялась тяжелая форма ПТФС, которой соответствовало суммарное количество баллов по шкале Виллалта более 14 баллов.

После проведенного курса реабилитации у пациентов основных групп отмечено достоверно значимое ($p < 0,05$) снижение таких показателей субъективных симптомов ПТФС, как болезненность при компрессии, покраснение, индурации кожи. Полученные показатели в основных группах были существенно ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,05$).

Также после проведенного курса реабилитации у пациентов двух основных групп была отмечена достоверно значимая ($p < 0,05$) положительная динамика объективных симптомов ПТФС в виде уменьшения балльной оценки отеков,

гиперпигментации, зуда, парестезии, чувства тяжести, судорог и боли, существенно более выраженная по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). Статистически значимое улучшение в контрольной группе достигнуто лишь по показателям отека и боли ($p < 0,05$).

По показателю суммарной оценки баллов по шкале Виллалта также были выявлены достоверные различия между основными группами и контрольной группой, что свидетельствовало об эффективности проведенного комплексного курса реабилитации с применением общих методик лазерной терапии и позволило снизить тяжесть проявления ПТФС с тяжелой формы до умеренно выраженной: с $16,61 \pm 8,42$ баллов до $11,9 \pm 7,98$ баллов ($p < 0,05$) у пациентов основной группы -1 и с $18,44 \pm 10,28$ баллов до $12,30 \pm 9,12$ баллов ($p < 0,05$) у пациентов основной группы -2.

Улучшение показателей качества жизни пациентов с ПТФС является приоритетной задачей проведения комплексной медицинской реабилитации. В связи с чем, в отдаленном периоде всем пациентам, участвующим в исследовании, была проведена оценка качества жизни по данным опросника CIVIQ2.

По данным опросника CIVIQ2, через 6 мес. после реабилитации в обеих основных группах исследуемые показатели незначительно превышали показатели, полученные после реабилитации. Кроме того, показатели по всем шкалам, кроме социальной шкалы, оставались на уровне, который достоверно значимо был ниже исходных показателей ($p < 0,05$).

В то же время, в контрольной группе показатели по болевой, социальной и психологической шкалам были существенно выше, чем показатели, полученные непосредственно после лечения. Выявлены достоверно значимые различия между основной группой-1 и контрольной группой по болевой шкале и общей оценке качества жизни ($p < 0,05$).

Полученные данные указывают, что и в отдаленном периоде отмечена высокая эффективность проведенной реабилитации по показателю качества жизни у пациентов, получавших различные общие методики лазерной терапии.

Таким образом, основной целью консервативного лечения при ПТФС является достижение полной реканализации тромбированных вен для предотвращения прогрессирования хронической венозной недостаточности. Сохранение активности паравазального и системного воспаления, клеточной пролиферации и сосудистого ремоделирования при ПТФС сопровождается повышенной экспрессией провоспалительных маркеров, в частности провоспалительных цитокинов, что приводит к активации коагуляционных процессов и снижает эффективность консервативного лечения при ПТФС.

Проведенное исследование установило высокую эффективность предложенных реабилитационных программ, включающих лазерное воздействие по общим методикам (ВЛОК и НЛОК), импульсную магнитотерапию, суховоздушные углекислые ванны и лечебную гимнастику в зале у пациентов с ПТФС, которые могут применяться для персонализированной реабилитации пациентов, в том числе в послеоперационном периоде. Кроме того, в результате применения предложенного реабилитационного комплекса, включающего наряду с традиционно применяемыми физическими факторами (импульсной магнитотерапией, суховоздушными углекислыми ваннами и лечебной гимнастикой) процедуры ВЛОК (с длиной волны 635 нм), отмечены не только противоотечный, гипокоагулирующий, микроциркуляторный эффекты, но также достигнута коррекция исходно повышенного уровня провоспалительных цитокинов, сопровождавшаяся улучшением транскапиллярного обмена и трофики тканей.

Перспективы дальнейшей разработки темы заключаются в дальнейшем изучении влияния методов общей лазеротерапии на молекулярные патогенетические мишени инициации и разрешения венозных тромбозов и воспаления сосудистой стенки (сосудистого ремоделирования).

ВЫВОДЫ

1. Разработанные комплексные программы реабилитации пациентов с посттромбофлебитическим синдромом нижних конечностей с применением общих методик лазерной терапии в виде внутривенного и надвенозного лазерного облучения крови на фоне стандартной программы реабилитации, включающей импульсную магнитотерапию, сухо-воздушные углекислые ванны, лечебную физкультуру и эластическую компрессию, позволяют существенно улучшить клиническую эффективность стандартной программы реабилитации по таким показателям, как «утомляемость в ногах» и «появление «легкости» в ногах», а также суммарной оценке баллов по шкале Виллалта, что способствует снижению балльной оценки степени тяжести посттромбофлебитического синдрома на 28,4% при применении внутривенного лазерного облучения и на 33,3% - надвенозного.

2. Применение у пациентов с посттромбофлебитическим синдромом комплексных программ медицинской реабилитации с применением общих методик лазерной терапии не имеет преимуществ по сравнению с проведением только стандартной программы реабилитации по степени увеличения диапазона движений в голеностопных суставах и улучшению функции мышечно-венозной помпы ($p > 0,05$), при этом, применение методики внутривенного лазерного облучения крови способствует более выраженному снижению показателя жировой массы по данным биоимпедансометрии по сравнению со стандартной программой реабилитации ($p < 0,05$).

3. Включение общих методик лазерного облучения крови в стандартную программу реабилитации пациентов с посттромбофлебитическим синдромом способствует более значимому снижению таких показателей коагулограммы, как протромбиновый индекс, международное нормализованное отношение и уровень фибриногена, по сравнению с применением только стандартной программой реабилитации.

4. У пациентов с посттромбофлебитическим синдромом проведение методики внутривенного лазерного облучения крови (длина волны 635 нм) обеспечивает более значимое снижение активности провоспалительных цитокинов (интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли альфа α) по сравнению с применением методики надсосудистого лазерного облучения крови (длина волны 890 нм).

5. Проведение комплексных программ медицинской реабилитации с применением различных общих методик лазерной терапии у пациентов с посттромбофлебитическим синдромом позволяет существенно улучшить показатели эндотелиальных, нейрогенных и миогенных колебаний, что свидетельствует о снижении исходно увеличенного тонуса артериол, уменьшении застойных явлений в капиллярном звене и коррекции эндотелиальной дисфункции, в то время, как проведение стандартной программы реабилитации позволяет существенно улучшить только показатели эндотелиальной функции и веноулярного оттока.

6. Оценка показателей качества жизни пациентов с посттромбофлебитическим синдромом по данным опросника CIVIQ2 показала, что применение общих методик лазерной терапии в комплексной программе реабилитации превосходит эффективность стандартной программы реабилитации по показателям болевой шкалы и общей оценки качества жизни, как непосредственно после завершения курса реабилитации, так и в отдаленном периоде наблюдений - через 6 месяцев ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для проведения медицинской реабилитации пациентам с посттромбофлебитическим синдромом нижних конечностей с целью повышения клинической эффективности, уменьшения отечного, болевого синдромов, улучшения показателей микроциркуляции, повышения качества жизни рекомендуется назначение комплексных программ, включающих лазерное воздействие по общим методикам (внутривенное и надсосудистое лазерное облучение крови), импульсную магнитотерапию, сухо-воздушные углекислые ванны и лечебную гимнастику в зале.

2. Пациентам с посттромбофлебитическим синдромом при исходно выявленном высоком уровне активности системного воспаления, проявляющимся высоким содержанием провоспалительных цитокинов, целесообразно назначение разработанного комплекса, включающего внутривенное лазерное облучение крови, за счет доказанного в ходе исследования влияния низкоинтенсивного лазерного излучения красного спектра с длиной волны 635 нм на каскад исходно повышенных провоспалительных цитокинов.

3. Разработанные комплексы медицинской реабилитации с включением общих методик лазерного облучения крови, сопоставимы по влиянию на основные клинико-функциональные показатели и показатели качества жизни пациентов, поэтому при отсутствии лицензии по гемотрансфузиологии, целесообразно назначение комплекса с включением неинвазивной методики надсосудистого лазерного облучения крови.

4. Реабилитационные программы с применением физиотерапевтических и бальнеологических методик являются безопасными у пациентов с посттромбофлебитическим синдромом и рекомендуются к использованию в работе реабилитационных центров и отделений, в том числе в санаторно-курортных организациях.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- AROM – Ankle Range of Motion/диапазон движений в голеностопном суставе
- ВЛОК – внутривенное лазерное облучение крови
- ВТЭ – венозная тромбоэмболия
- ВТЯ – венозные трофические язвы
- ИМТ- индекс массы тела
- IL - интерлейкин
- ЛДФ – лазерная доплеровская флоуметрия
- ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
- ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
- ЛФК – лечебная физическая культура
- МВП – мышечно-венозная помпа
- МНО – международное нормализованное отношение
- МЭКИ – медицинские эластические компрессионные изделия
- НИЛИ – низкоинтенсивное лазерное излучение
- НЛОК – надвенное лазерное облучение крови
- ППК – переменная пневмокомпрессия
- ПТИ – протромбиновый индекс
- ПТФС – посттромбофлебитический синдром
- СРБ – С-реактивный белок
- СУВ – суховоздушные углекислые ванны
- ТГВ – тромбоз глубоких вен
- ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
- ФБМ – фотобиомодуляция
- ФНО- α – фактор некроза опухоли альфа
- ХВН – хроническая венозная недостаточность

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Апханова, Т.В. Применение лечебной гимнастики в бассейне в реабилитации больных с хронической лимфовенозной недостаточностью нижних конечностей / Т.В. Апханова, Д.Б. Кульчицкая, М.А. Еремушкин, Е.М. Стяжкина // Вестник восстановительной медицины. - 2019. - № 3. - С. 20-24.
2. Апханова, Т.В. Влияние низкоэластичных бандажей на диапазон движений голеностопного сустава и дисфункцию мышечно-венозной помпы голени у больных лимфедемой нижних конечностей / Т.В. Апханова, Е.М. Стяжкина, М.А. Еремушкин [и соавт.] // Флебология. – 2021. – Т. 15, № 1. – С.13–21.
3. Гейниц, А.В. Внутривенное лазерное облучение крови / А.В. Гейниц, С.В. Москвин, Г.А. Азизов / Тверь. ООО «Издательство «Триада». 2006. - 250 с.
4. Довганюк, А.П. Физиотерапия при хронической артериальной и венозной недостаточности нижних конечностей / В кн. II Физиотерапия и курортология / Под ред. Боголюбова В.М. – М.: Издательство БИНОМ, 2008. – С. 56-68.
5. Ежов, В.В. Применение сухих углекислых ванн в клинической практике (научный обзор) / В.В. Ежов, А.Ю. Царев, Т.Е. Платунова // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2017. - Vol.23, №26. - С.63-76.
6. Игнатъев, И.М. Возможности ультразвукового дуплексного сканирования в диагностике посттромботической болезни / И.М. Игнатъев, С.В. Ахунова, Е.Е. Фомина // Флебология. - 2016. –Т.10, №2. – С.86-94.
7. Князева, Т.А. Применение физических факторов при венозной недостаточности нижних конечностей / Т.А. Князева, М.П. Отто, Т.В. Апханова [и соавт.] // Пособие для врачей. Москва, 2004.
8. Кончугова, Т.В. Эффективность комбинированной лазерной терапии пациентов с трофическими язвами нижних конечностей на фоне хронической

венозной недостаточности / Кончугова, Т.В., Асхадулин Е.В., Кульчицкая Д.Б. [и соавт.] // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. - 2020. – Т.97, № 5. – С. 45-51.

9. Луферова, Н.Б. Теоретические аспекты современной магнитотерапии ив клинической практике магнитобиологии / Н.Б. Луферова, Т.В. Кончугова, Е.В. Гусакова // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. - 2011. - № 3. – С. 52-55.

10. Магнитотерапия: теоретические основы и практическое применение / Под общей ред. В.С. Улащика - Минск: Беларуская навука. 2015.- 379 с.

11. Москвин, С.В. Основы лазерной терапии. Серия «Эффективная лазерная терапия» / С.В. Москвин - Т. 1. М.–Тверь: Издательство «Триада», 2016. – 896 с.

12. Научно-практическое руководство для врачей «Санаторно-курортное лечение» / под редакцией А.Д. Фесюна. - Том 2. - Санаторно-курортное лечение при различных заболеваниях. - С. 92-120.

13. Основы клинической флебологии / под ред. Ю.Л. Шевченко, Ю.М. Стойко. 2-е изд., испр. и доп. – М.: ЗАО «Шико», 2013. – С.34-138, 308-334.

14. Петриков, А.С. Особенности реканализации глубоких вен нижних конечностей у больных с тромбозом при пролонгированном лечении сулодексидом / А.С. Петриков, В.И. Белых, Я.Н. Шойхет // Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова. - 2015. - № 6. - С. 58-64.

15. Покровский, А.В. Первый опыт гибридных операций при хронической обструкции вен подвздошно-бедренного сегмента у пациентов с посттромботической болезнью / А.В. Покровский, И.М. Игнатьев, М.Ю. Володюхин, Е.Г. Градусов // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2016. - Т.22, № 3. - С.91-97.

16. Покровский, А.В. Отдаленные результаты шунтирующих операций при посттромботической болезни / А.В. Покровский, И.М. Игнатьев, Е.Г. Градусов // Ангиология и сосудистая хирургия. - 2016. - Т.22, №2. - С.131-138.

17. Посттромботическая болезнь в клинической практике. Реалии и

перспективы / Андрияшкин В.В., Богачев В.Ю., Сапелкин С.В. // под редакцией Стойко Ю.М. - Москва: Ремдер, 2017. - 51 с.

18. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен // Флебология. - 2022.- Т. 16. - № 1. - С. 41-108.

19. Рыжкин, В.В. Клиническая эффективность электростимуляции мышц голени в комплексном лечении посттромботических заболеваний / В.В. Рыжкин, К.В. Лобастов, А.В. Воронцова [и соавт.] // Ангиология и сосудистая хирургия. - 2017. – Т.23, №3. - С.73-81.

20. Сорокина, Е.И. Сухие углекислые ванны в лечении и профилактике / Е.И. Сорокина. Москва. – 2016.- 87 с.

21. Физиотерапия: национальное руководство / под ред. Г.Н. Пономаренко. - М.: ГЭОТАР- Медиа, 2009. - С.46-47.

22. Флебология: Руководство для врачей / В.С. Савельев, В.А. Гологорский, А.И. Кириенко [и соавт.] / под ред. В.С. Савельева. - М.: Медицина, 2001. - 664 с.

23. Шевченко, Ю.Л. Дисфункция эндотелия и эндокарда при сердечно-сосудистых заболеваниях (патогенез, диагностика, профилактика и лечение) / Ю.Л. Шевченко, Ю.М. Стойко, Гудымович В.Г. - Москва. Изд-во «НМХЦ им. Пирогова Н.И.», 2022. – 224 С.

24. Abai, B. Duplex scanning for chronic venous obstruction and valvular incompetence / B. Abai, N. Labropoulos // In: Gloviczki P, ed. Handbook of Venous Disorders. Third edition. London: Hodder Arnold; 2009. – P.142-156.

25. Agus, G.B. Guidelines Italian College of Phlebology. Revision 2013 / G.B. Agus, C. Allegra, G. Arpaia [et al.] // International Angiology. – 2013. - Suppl.1 (4). - P.1-139.

26. Allegra, C. Recent advances in the management of post-thrombotic syndrome. Are drugs indicated and efficient? / C. Allegra, P.L. Antignani // In: News in phlebology. Edited by Allegra C., Antignani P.L., Kalodiki E. - Minerva Medica, 2013. - P. 192-195.

27. Ardita, V. Endovascular treatment of chronic ilio-femoral vein obstruction

with extension below the inguinal ligament in patients with post-thrombotic syndrome / V. Ardita, N. Galati, E. Miglioranza // *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* – 2024. – Vol.12, №3. – P. 101816.

28. Aschwanden, M. Effect of prolonged treatment with compression stockings to prevent post-thrombotic sequelae: a randomized controlled trial / M. Aschwanden // *Journal of Vascular Surgery.* – 2008.- V.47, № 5. – P.1015–1021.

29. Ashrani, A.A. Incidence and cost burden of post-thrombotic syndrome / A.A. Ashrani, J.A. Heit // *Journal of Thrombosis and Thrombolysis.* – 2009. – V.28, №4. – P. 465–476.

30. Audu, C.O. Inflammatory biomarkers in deep venous thrombosis organization, resolution, and post-thrombotic syndrome / C.O. Audu, A.E. Gordon, A.T. Obi [et al.] // *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders.* – 2020. – V.8, № 2. – P. 299-305.

31. Azirar, S. Compression therapy for treating post-thrombotic syndrome / S. Azirar, D. Appelen, M.H. Prins [et al.] // *Cochrane Db Syst Rev.* – 2019. -CD004177.

32. Bagot, C.N. Virchow and his triad: a question of attribution / C.N. Bagot, R. Arya // *British Journal of Haematology.* – 2008. – V.143, № 2. – P.180-190.

33. Balkwill, F. Tumour necrosis factor and cancer / F. Balkwill // *Nature Reviews Cancer.* – 2009. – V.9, № 5. – P. 361-371.

34. Beckers, M.M. Single nucleotide polymorphisms in inflammation-related genes are associated with venous thromboembolism / M.M. Beckers, H.J. Ruven, F.J. Haas [et al.] // *European Journal of Internal Medicine.* – 2010. – Vol.21, № 4. - P. 289-292.

35. Bergan, J.J. Chronic venous disease / J.J. Bergan, G.W. Schmid-Schonbein, P.D. Smith // *New England Journal of Medicine.* – 2006. – V.355, № 5. –P. 488–498.

36. Betensky, M. Plasma fibrinolysis, inflammatory markers, and postthrombotic syndrome: preliminary findings from the Kids-DOTT Biobank. / M. Betensky, E.K. Amankwah, S. Brandal [et al.] // *Blood Advances.* – 2021. – V.5, № 1. – P. 233-239.

37. Bignamini, A.A. Sulodexide for the symptoms and signs of chronic venous disease: a systematic review and metaanalysis / A.A. Bignamini, J. Matuška // *Advances in Therapy*. – 2020. – V.37, № 3. – P. 1013–33.
38. Bittar, L.F. Increased inflammation and endothelial markers in patients with late severe post-thrombotic syndrome / L.F. Bittar, L.Q.D. Silva, F.L.A. Orsi [et al.] // *PLoS One*. – 2020. – V.15, №1. – P.e0227150.
39. Bohr, S. Resolvin D2 prevents secondary thrombosis and necrosis in a mouse burn wound model / S. Bohr, S.J. Patel, D. Sarin [et al.] // *Wound Repair Regeneration*. – 2013. – V.21, № 1. – P. 35–43.
40. Bouman, A.C. Markers of coagulation, fibrinolysis and inflammation in relation to post-thrombotic syndrome / A.C. Bouman, J.J.M. Smits, H. Ten Cate, A.J. Ten Cate-Hoek // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2012. – V.10, № 8. – P.1532–1538.
41. Brandjes, D.P.M. Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis / D.P.M., Brandjes, D.P.M., H.R. Buller HR, H. Heijboer [et al.] // *Lancet*. – 1997. – V. 349, № 9054. – P. 759–762.
42. Brenner, D. Regulation of tumour necrosis factor signalling: live or let die / D. Brenner, H. Blaser, T.W. Mak // *Nature Reviews Immunology*. – 2015. – V.15, № 6. – P. 362-374.
43. Briken, V. Editorial: switching on arginase in M2 macrophages / V. Briken, D.M. Mosser // *Journal of Leukocyte Biology*. – 2011. – V. 90, № 5. – P. 839–841.
44. Broholm, R. Postthrombotic syndrome and quality of life in patients with iliofemoral venous thrombosis treated with catheter-directed thrombolysis / R. Broholm, H. Sillesen, M.T. Damsgaard [et al.] // *Journal of Vascular Surgery*. – 2011. –V. 54, № 6 (suppl). – P. 18S–25S.
45. Browse, N.L. *Diseases of the Veins*. / N.L. Browse, K.G. Burnand, A.T. Irvine, N.M. Wilson // London, UK: Arnold; 1999.
46. Cambien, B. Antithrombotic activity of TNF- α / B. Cambien, W. Bergmeier, S. Saffaripour [et al.] // *Journal of Clinical Investigation*. - 2003. – V. 112, № 10. – P. 1589-1596.

47. Caprini, J.A. Economic burden of long-term complications of deep vein thrombosis after total hip replacement surgery in the United States / J.A. Caprini, M.F. Botteman, J.M. Stephens [et al.] // *Value Health*. – 2003. – V.6, № 1. – P. 59–74.
48. Carr, J.A. Low molecular weight heparin suppresses tumor necrosis factor expression from deep vein thrombosis / J.A. Carr, J.S. Cho // *Annals of Vascular Surgery*. – 2007. – Vol. 21, № 1. - P. 50-55.
49. Carroll, B.J. Sulodexide in venous disease / B.J. Carroll, G. Piazza, S.Z. Goldhaber // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. - 2019. – V. 17, №1. – P.31–38.
50. Cecerska-Heryć, E. The Effect of a Rotating Magnetic Field on the Regenerative Potential of Platelets / E. Cecerska-Heryć, E., M. Goszka M, M. Gliźniewicz M. [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2024. – V.25, № 7. – P. 3644.
51. Chitsike, R.S. Risk of post-thrombotic syndrome after subtherapeutic warfarin anticoagulation for a first unprovoked deep vein thrombosis: results from the REVERSE study / R.S. Chitsike, M.A. Rodger, M.J. Kovacs [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2012. – V.10, № 10. – P. 2039–2044.
52. Coccheri, S. PROVEDIS Study Group. Effects of defibrotide in patients with chronic deep insufficiency: the PROVEDIS study / S. Coccheri, G.M. Andreozzi, M. D'Addato, G.F. Gensini // *International Angiology*. – 2004. – V. 23, № 2. – P. 100–107.
53. Cohen, A.T. Venous thromboembolism (VTE) in Europe: the number of VTE events and associated morbidity and mortality / A.T. Cohen, A.T., G. Agnelli G, F.A. Anderson [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2007. – V. 98, № 4. – P. 756–764.
54. Cohen, J.M. Pharmacologic and compression therapies for postthrombotic syndrome: a systematic review of randomized controlled trials / J.M. Cohen, E.A. Akl, S.R. Kahn // *Chest*. – 2012. – V.141, № 2. – P. 308–320.
55. Colombo, E. Experimental and Clinical Applications of Red and Near-Infrared Photobiomodulation on Endothelial Dysfunction: A Review / E. Colombo, A. Signore A, S. Aicardi [et al.] // *Biomedicines*. – 2021. – Vol. 9, №3. – P. 274.

56. Comerota, A.J. Postthrombotic morbidity correlates with residual thrombus following catheter-directed thrombolysis for iliofemoral deep vein thrombosis / A.J. Comerota, N. Grewal, J.T. Martinez [et al.] // *Journal of Vascular Surgery*. – 2012. – V.55, № 3. – P. 768–773.
57. Comerota, A.J. Invited commentary / A.J. Comerota // *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*. – 2018. – V.6, № 5. – P. 583-584.
58. Dalcing, M.C. Artificial venous valves. In: Gloviczki P., ed. *Handbook of Venous Disorders*. Third edition. London: Hodder Arnold; 2009. – P. 483-490.
59. De Graaf, R. Stenting for chronic venous obstructions a new era / R. De Graaf, C. Arnoldussen, C.H.A. Wittens // *Phlebology*. - 2013. – V.28, Suppl 1. - P. 117-122.
60. de Jongste, A.B. A double blind three center clinical trial on the short-term efficacy of 0-(betahydroxyethyl)-rutosides in patients with post-thrombotic syndrome / A.B. de Jongste, J.J. Jonker, M.V. Huisman [et al.] // *Thrombosis and Haemostasis*. – 1989. – V.62, № 3. – P. 826–829.
61. Deitelzweig, S.B. Prevalence of clinical venous thromboembolism in the USA: current trends and future projections / S. B. Deitelzweig, B.H. Johnson, J. Lin, K.L. Schulman // *The American Journal of Hematology*. – 2011. – V.86, № 2. – P. 217–220.
62. Diaz, J.A. Choosing a mouse model of venous thrombosis: a consensus assessment of utility and application / J.A. Diaz, P. Saha, B. Cooley [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2019. – V. 17, № 4. – P.699-707.
63. Ding, P. IL-17A promotes the formation of deep vein thrombosis in a mouse model / P. Ding, S. Zhang, M. Yu [et al.] // *International Immunopharmacology*. – 2018. – V. 57. – P. 132-138.
64. Domínguez Camacho, A. Photobiomodulation as oedema adjuvant in post-orthognathic surgery patients: A randomized clinical trial / A. Domínguez Camacho, S.A. Velásquez, N.J. Benjumea Marulanda, M. Moreno // *International Orthodontics*. – 2020. – Vol.18, № 1. – P. 69-78.
65. Downing, L.J. IL-10 regulates thrombus-induced vein wall inflammation and thrombosis / L.J. Downing, R.M. Strieter, A.M. Kadell [et al.] // *Journal of*

Immunology. – 1998. - №161. – P.1471-1476.

66. Eid, R.E. Interleukin-17 and interferon- γ are produced concomitantly by human coronary artery-infiltrating T cells and act synergistically on vascular smooth muscle cells / R.E. Eid, D.A. Rao, J. Zhou [et al.] // *Circulation*. – 2009. – V. 119, № 10. – P.1424-1432.

67. Eklof, B. Updated terminology of chronic venous disorders: the VEINTERM transatlantic interdisciplinary consensus document / B. Eklof, M. Perrin, K.T. Delis, R.B. Rutherford, P. Gloviczki // *Journal of Vascular Surgery*. – 2009. – V. 49, № 2. – P.498–501.

68. Enden, T. Long-term outcome after additional catheterdirected thrombolysis versus standard treatment for acute iliofemoral deep vein thrombosis (the CaVenT study): a randomised controlled trial / T. Enden, Y. Haig, N-E. Klow [et al.] // *Lancet*. – 2012. – V. 379, № 9810. – P. 31–38.

69. Enden, T. Catheter-directed thrombolysis vs. anticoagulant therapy alone in deep vein thrombosis: results of an open randomized, controlled trial reporting on short-term patency / T. Enden, N.E. Klow, L. Sandvik [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2009. – V. 7, № 8. – P. 1268–1275.

70. Falck-Ytter, Y. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines / Y. Falck-Ytter, C.W. Francis, N.A. Johanson [et al.] // *Chest*. -2012. – V. 141, № 2 (suppl). – P. e278S–e325S.

71. Fernandes, K.P. Photobiomodulation with 660-nm and 780-nm laser on activated J774 macrophage-like cells: Effect on M1 inflammatory markers / K.P. Fernandes, N.H. Souza, R.A. Mesquita-Ferrari [et al.] // *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. – 2015. – Vol.153. - P. 344-351.

72. Frulla, M. Elastic stockings, hydroxyethylrutosides or both for the treatment of post-thrombotic syndrome / M. Frulla, A. Marchiori, D. Sartor [et al.] // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2005. – V. 93, № 1. – P.183–185.

73. Fuchs, C. Photobiomodulation Response From 660 nm is Different and More Durable Than That From 980 nm / C. Fuchs, C., M.S. Schenk MS, L. Pham [et al.] // *Lasers in Surgery and Medicine*. - 2021. –V. 53, № 9. – P. 1279-1293.
74. Fuentes, H.E. Validation of a Patient-Completed Caprini Risk Score for Venous Thromboembolism Risk Assessment. / H.E. Fuentes, L.H. Paz, A. Al-Ogaili [et al.] // *TH OPEN*. – 2017. – V.1, № 2. – P. e106-e112.
75. Gaffen, S.L. Structure and signalling in the IL-17 receptor family / S.L. Gaffen // *Nature Reviews Immunology*. – 2009. – V.9, № 8. – P. 556-567.
76. Gaitini, D. Multimodality imaging of the peripheral venous system / D. Gaitini // *International Journal of Biomedical Imaging*. – 2007. – V. 2007. – P.54616.
77. Galanaud, J.P. Predictors of post-thrombotic syndrome in a population with a first deep vein thrombosis and no primary venous insufficiency / J.P. Galanaud, C.A. Holcroft, M.A. Rodger [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2013. – V.11, № 3. – P. 474–480.
78. Garlanda, C. The interleukin-1 family: back to the future / C. Garlanda, C.A. Dinarello, A. Mantovani // *Immunity*. – 2013. – V.39, № 6. – P.1003-1018.
79. Ginsberg, J.S. Prevention and treatment of postphlebotic syndrome: results of a 3-part study / J.S. Ginsberg, J. Hirsh, J. Julian [et al.] // *Archives of Internal Medicine*. – 2001. – V.161, № 17. – P. 2105–2109.
80. Ginsberg, J.S. Intermittent compression units for severe post-phlebotic syndrome: a randomized crossover study / J.S. Ginsberg, D. Magier, B. MacKinnon [et al.] // *Canadian Medical Association Journal*. – 1999. – V.160, № 9. – P. 1303–1306.
81. Gloviczki, P. Surgical treatment of chronic deep venous obstruction / P. Gloviczki, J.S. Cho / In: Rutherford R.B., ed. *Vascular Surgery*. 5th ed. New York: Elsevier. – 2001. – P. 2099–2165.
82. Gould, M.K. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines / M.K. Gould, D.A. Garcia, S.M. Wren [et al.] // *Chest*. - 2012. – V.141 (2 suppl). – P. e227S–e277S.
83. Grant, J.D. Diagnosis and management of upper extremity deep-vein

thrombosis in adults / J.D. Grant, S. Stevens, S. Woller [et al.] // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2012. – V.108, № 6. – P. 1097-1108.

84. Griffin, G.K. IL-17 and TNF- α sustain neutrophil recruitment during inflammation through synergistic effects on endothelial activation / G.K. Griffin, G. Newton, M.L. Tarrio [et al.] // *Journal of Immunology*. – 2012. – V.188, № 12. – P. 6287-6299.

85. Guanella, R. Economic burden and cost determinants of deep vein thrombosis during 2 years following diagnosis: a prospective evaluation / R. Guanella, T. Ducruet, M. Johri [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2011. – V.9, № 12. – P. 2397–2405.

86. Gulsoy, M. The biological effects of 632,8nm low energy He-Ne laser on peripheral blood mononuclear cells in vitro / M. Gulsoy, G.H. Ozer, O. Bozkulak // *Journal of Photochemistry and Photobiology B*. - 2006. – V.82, № 3. - P.199–202.

87. Gupta, A. Effect of red and near-infrared wavelengths on low-level laser (light) therapy-induced healing of partial-thickness dermal abrasion in mice / A. Gupta, T. Dai, M.R. Hamblin // *Lasers in Medical Science*. – 2014. – V.29, №1. – P. 257-265.

88. Gupta, A. Superpulsed (Ga-As, 904 nm) low-level laser therapy (LLLT) attenuates inflammatory response and enhances healing of burn wounds / A. Gupta, G.K. Keshri, A. Yadav [et al.] // *Journal of Biophotonics*. – 2015. – V.8, № 6. – P. 489–501.

89. Gupta, N., Sahu A, Prabhakar A, et al. Activation of NLRP3 inflammasome complex potentiates venous thrombosis in response to hypoxia / N. Gupta, A. Sahu, A. Prabhakar [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2017. – V.114, № 18. – P. 4763-4768.

90. Haenen, J.H. The postthrombotic syndrome in relation to venous hemodynamics, as measured by means of duplex scanning and strain-gauge plethysmography / J.H. Haenen, M.C. Janssen, H. van Langen [et al.] // *Journal of Vascular Surgery*. – 1999. – V.29, № 6. – P.1071–1076.

91. Hamblin, M.R. Mechanisms and applications of the anti-inflammatory effects of photobiomodulation / M.R. Hamblin // *AIMS Biophysics*. – 2017. – Vol. 4, № 3. – P.337-361.

92. Hamblin, M.R. Mechanisms and Mitochondrial Redox Signaling in Photobiomodulation / M.R. Hamblin // *Photochemistry and Photobiology*. – 2018. – V.94, №2. – P. 199-212.
93. Hawrylowicz, C.M. Potential role of interleukin-10-secreting regulatory T cells in allergy and asthma / C.M. Hawrylowicz, A. O'Garra // *Nature Reviews Immunology*. – 2005. – V.5, № 4. – P. 271-283.
94. Henke, P.K. Targeted deletion of CCR2 impairs deep vein thrombosis resolution in a mouse model / P.K. Henke, C.G. Pearce, D.M. Moaveni [et al.] // *Journal of Immunology*. – 2006. - V.177, № 5. – P. 3388-3397.
95. Hu, J. Biphasic photobiomodulation of inflammation in mouse models of common wounds, infected wounds, and diabetic wounds // J. Hu, X. Dong, Y. Lv [et al.] // *J Photochemistry and Photobiology*. – 2024. - Vol. 252:112868.
96. Huang, Y.Y., Sharma SK, Carroll J, Hamblin MR. Biphasic dose response in low level light therapy - an update / Y.Y. Huang, S.K. Sharma, J. Carroll, M.R. Hamblin // *Dose Response*. – 2011. – V.9, №4. – P. 602-18.
97. Hunter, C.A. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease / C.A. Hunter, S.A. Jones // *Nature Immunology*. – 2015. – V.16, № 5. – P. 448-457.
98. ISTH Steering Committee for World Thrombosis Day. Thrombosis: a major contributor to the global disease burden // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2014. – V. 12, №10. – P. 1580-1590.
99. Iyer, S.S. Role of interleukin 10 transcriptional regulation in inflammation and autoimmune disease / S.S. Iyer, G. Cheng // *Critical Reviews in Immunology*. – 2012. – V.32, № 1. – P. 23-63.
100. Jackson, S.P. Thromboinflammation: challenges of therapeutically targeting coagulation and other host defense mechanisms / S.P. Jackson, R. Darbousset, S.M. Schoenwaelder // *Blood*. – 2019. – V.133, № 9. – P. 906-918.
101. Jeffrey, J.Y.U. Interleukin-17: a novel inflammatory cytokine that bridges innate and adaptive immunity / J.Y.U. Jeffrey // *Frontiers in Bioscience*. – 2008. –V.13. – P. 170-177.

102. Johnson, M.T. Noninvasive treatment of inflammation using electromagnetic fields: current and emerging therapeutic potential / M.T. Johnson, L.R. Waite, G. Nindl // *Biomedical Sciences Instrumentation*. - 2004. - V.40. - P. 469-474.
103. Kahn, S.R. Measurement properties of the Villalta scale to define and classify the severity of the post-thrombotic syndrome / S.R. Kahn // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. - 2009. - V.7, № 5. - P. 884-888.
104. Kahn, S.R. Post-thrombotic syndrome, functional disability and quality of life after upper extremity deep venous thrombosis in adults / S.R. Kahn, E.A. Elman, C. Bornais [et al.] // *Thrombosis and Haemostasis*. - 2005. - Vol. 93, № 3. - P. 499-502.
105. Kahn, S.R. Determinants of health-related quality of life during the 2 years following deep vein thrombosis / S.R. Kahn, H. Shbaklo, D.L. Lamping [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. - 2008. - Vol. 6, № 7. - P.1105-1112.
106. Kahn, S.R. The postthrombotic syndrome: evidencebased prevention, diagnosis, and treatment strategies / S.R. Kahn, A.J. Comerota, M. Cushman [et al.] // *Circulation*. - 2014. - V.130, № 18. - P. 1636-1661.
107. Kahn, S.R. Prospective evaluation of health-related quality of life in patients with deep venous thrombosis / S.R. Kahn, T. Ducruet, D.L. Lamping [et al.] // *Archives of Internal Medicine*. - 2005. - V.165, № 10. - P.1173-1178.
108. Kahn, S.R. Relationship between deep venous thrombosis and the postthrombotic syndrome / S.R. Kahn, J.S. Ginsberg // *Archives of Internal Medicine*. - 2004. - V. 164, № 1. - P. 17-26.
109. Kahn, S.R., Hirsch A, Shrier I. Effect of post-thrombotic syndrome on health-related quality of life after deep venous thrombosis / S.R. Kahn, A. Hirsch, I. Shrier // *Archives of Internal Medicine*. - 2002. - V.162, № 10. - P. 1144-1148.
110. Kahn, S.R. Predictors of the post-thrombotic syndrome during longterm treatment of proximal deep vein thrombosis / S.R. Kahn, S.R., C. Kearon C, J.A. Julian [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. - 2005. - V3, №4. - P.718-723.
111. Kahn, S.R. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians

Evidence-Based Clinical Practice Guidelines / S.R. Kahn, S.R., W. Lim W, A.S. Dunn [et al.] // *Chest*. – 2012. – V.141 (2 suppl). – P. e195S–e226S.

112. Kahn, S.R. Definition of post-thrombotic syndrome of the leg for use in clinical investigations: a recommendation for standardization / S.R. Kahn, H. Partsch, S. Vedantham [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2009. – V.7, №5. – P. 879–883.

113. Kahn, S.R. Determinants of health-related quality of life during the 2 years following deep vein thrombosis / S.R. Kahn, S.R., H. Shbaklo H, D.L. Lamping [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2008. – V.6, №7. – P. 1105–1112.

114. Kahn, S.R. Determinants and time course of the post-thrombotic syndrome after acute deep venous thrombosis / S.R. Kahn, S.R., I. Shrier I, J.A. Julian [et al.] // *Annals of Internal Medicine*. – 2008. – V.149, №10. – P. 698–707.

115. Kahn, S.R. Six-month exercise training program to treat postthrombotic syndrome: a randomized controlled two-centre trial / S.R. Kahn, I. Shrier, S. Shapiro [et al.] // *Canadian Medical Association Journal*. – 2011. - V.183, №1. –P. 37–44

116. Kashiwagi, S. Photobiomodulation and nitric oxide signaling / S. Kashiwagi, A. Morita, S. Yokomizo [et al.] // *Nitric Oxide*. – 2023. – Vol. 130. – P.58-68.

117. Kearon, C. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines / C. Kearon, E.A. Akl, A.J. Comerota [et al.] // *Chest*. – 2012. – V. 141(2 suppl). – P. e419S–e494S.

118. Khanna A.K. Postthrombotic Syndrome: Surgical Possibilities / A.K. Khanna, S. Singh // *Thrombosis*. – 2012. – V. 2012. – P. 1-7.

119. Kishore, S. Antithrombotic Therapy After Venous Interventions: *AJR* Expert Panel Narrative Review / S. Kishore, M.S. Khaja, B. Thornburg // *American journal of roentgenology*. – 2022. – Vol.219, №2. – P.175-187.

120. Kokol, R. Venous leg ulcers: no improvement of wound healing with 685-nm low level laser therapy. Randomised, placebo-controlled, double-blind study / R. Kokol, C. Berger, J. Haas, D. Kopera // *Hautarzt*. – 2005. - Vol. 56, № 6. – P. 570-575.

121. Kolbach, D.N. Definition of the post-thrombotic syndrome, differences between existing classifications / D.N. Kolbach, H.A. Neumann, M.H. Prins // *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. – 2005. – V.30, №4. – P. 404–414.

122. Kucher, N. Novel management strategy for patients with suspected pulmonary embolism / N. Kucher, C.M. Luder, T. Dörnhöfer [et al.] // *European Heart Journal*. – 2003. – V.24, № 4. – P. 366-376.

123. Labropoulos, N. Recurrent deep vein thrombosis: long-term incidence and natural history / N. Labropoulos, J. Jen, H. Jen [et al.] // *Annals of Surgery*. – 2010. – V. 251, № 4. – P. 749–753.

124. Labropoulos, N. The effect of venous thrombus location and extent on the development of post-thrombotic signs and symptoms / N. Labropoulos, T. Waggoner, W. Sammis [et al.] // *Journal of Vascular Surgery*. – 2008. – V. 48, №2. – P. 407–412.

125. Latella, J. Relation between D-dimer level, venous valvular reflux and the development of post-thrombotic syndrome after deep vein thrombosis / J. Latella, S. Desmarais, M.J. Miron [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2010. – V.8, № 10. – P. 2169–2175.

126. Liebert, A. Emerging Applications of Photobiomodulation Therapy: The Interaction Between Metabolomics and the Microbiome / A. Liebert // *Photomedicine and Laser Surgery*. – 2018. – Vol. 36, № 10. – P. 515-517.

127. MacDougall, D.A. Economic burden of deep-vein thrombosis, pulmonary embolism, and post-thrombotic syndrome / D.A. MacDougall, A.L. Feliu, S.J. Boccuzzi, J. Lin // *American Journal of Health-System Pharmacy*. – 2006. – V.63, №20. Suppl.6. – P. 5-15.

128. Maiya, A.G. Photobiomodulation therapy in neuroischaemic diabetic foot ulcers: a novel method of limb salvage / A.G. Maiya, A.S. Kumar, A. Hazari [et al.] // *Journal of Wound Care*. – 2018. – Vol.27, № 12. – P. 837-842.

129. Markov, M. XXIst century magnetotherapy / M. Markov // *Electromagnetic Biology and Medicine*. – 2015. – V.34, № 3. – P. 190-196.

130. Martinez-Zapata, M.J. Phlebotonics for venous insufficiency / M.J. Martinez-Zapata, R.W. Vernooij, S.M.U. Tuma [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* 2016. 4(4):CD003229.

131. Masuda, E.M. Long-term results of venous valve reconstruction: a four- to twenty-one-year follow-up / E.M. Masuda, R.L. Kistner // *Journal of Vascular Surgery.* – 1994. – V.19, № 3. – P. 391-403.

132. Matos, M.F. The role of IL-6, IL-8 and MCP-1 and their promoter polymorphisms IL-6 -174GC, IL-8 -251AT and MCP-1 -2518AG in the risk of venous thromboembolism: a case-control study / M.F. Matos, D.M. Lourenço, C.M. Orikaza [et al.] // *Thrombosis Research.* – 2011. – Vol.128, № 3. – P. 216-220.

133. Meissner, M.H. The hemodynamics and diagnosis of venous disease / M.H. Meissner, G. Moneta, K. Burnand [et al.] // *Journal of Vascular Surgery.* – 2007. – V.46 (suppl S). – P. 4S–24S.

134. Meissner, M.H. Coagulation, fibrinolysis, and recanalization after acute deep venous thrombosis / M.H. Meissner, B.K. Zierler, R.O. Bergelin [et al.] // *Journal of Vascular Surgery.* – 2002. – V.35, №2. – P. 278–285.

135. Monreal, M. A prospective study of the long-term efficacy of two different venoactive drugs in patients with post-thrombotic syndrome / M. Monreal, J.M. Callejas, A. Martorell [et al.] // *Phlebology.* – 1994. – V.9. –P. 37–40.

136. Morling, J.R. Rutosides for treatment of post-thrombotic syndrome / J.R. Morling, C. Broderick, S.E. Yeoh, D.N. Kolbach // *Cochrane Db Syst Rev.* 2018; 2018:CD005625.

137. Mosevoll, K.A. Cytokines, Adhesion Molecules, and Matrix Metalloproteases as Predisposing, Diagnostic, and Prognostic Factors in Venous Thrombosis / K.A. Mosevoll, K.A., S. Johansen S., Ø Wendelbo [et al.] // *Frontiers of Medicine (Lausanne).* – 2018. – Vol.5. –P. 147.

138. Mosevoll, K.A. Altered plasma levels of cytokines, soluble adhesion molecules and matrix metalloproteases in venous thrombosis / K.A. Mosevoll, K.A., R. Lindås R, T.H.A. Tvedt [et al.] // *Thrombosis Research.* – 2015. – V.136, №1. – P. 30-39.

139. Najem, M.Y. Cytokine and chemokine regulation of venous thromboembolism / M.Y. Najem, F. Couturaud, C.A. Lemarié // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2020. – V.18, № 5. – P.1009-1019.
140. Neglen, P. Chronic deep venous obstruction: definition, prevalence, diagnosis, management / P. Neglen // *Phlebology*. – 2008. – V. 23. – P. 149-157.
141. Neglen, P. Endovascular reconstruction for chronic iliofemoral vein obstruction / P. Neglen // In: Gloviczki P., ed. *Handbook of Venous Disorders*. Third edition. London: Hodder Arnold; 2009. – P. 491-502.
142. Neglen, P. Stenting of the venous outflow in chronic venous disease: long-term stent-related outcome, clinical, and hemodynamic result / P. Neglen, K. Hollis, J. Olivier [et al.] // *Journal of Vascular Surgery*. – 2007. – V. 46, № 5. – P. 979–990.
143. Neglen, P. Intravascular ultrasound scan evaluation of the obstructed vein / P. Neglen, S. Raju // *Journal of Vascular Surgery*. – 2002. – V.35, № 4. – P. 694–700.
144. Nosaka, M. Absence of IFN- γ accelerates thrombus resolution through enhanced MMP-9 and VEGF expression in mice / M. Nosaka, Y. Ishida, A. Kimura [et al.] // *Journal of Clinical Investigation*. – 2011. – V.121, №7. – P. 2911-2920.
145. Nosaka, M. Contribution of the TNF- α (tumor necrosis factor- α)–TNF-Rp55 (tumor necrosis factor receptor p55) axis in the resolution of venous thrombus / M. Nosaka, Y. Ishida, A. Kimura [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2018. – V.38, № 11. – P. 2638-2650.
146. O'Donnell, M.J. Evaluation of a venous-return assist device to treat severe post-thrombotic syndrome (VENOPTS): a randomized controlled trial / M.J. O'Donnell, S. McRae, S.R. Kahn [et al.] // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2008. – V. 99, № 3. – P. 623–629.
147. Olowoyeye, O.A. Duplex ultrasonographic findings in patients with suspected DVT / O.A. Olowoyeye, G.O. Awosanya, K.O. Soyebi // *Nigerian Postgraduate Medical Journal*. – 2010. – V.17, № 2. – P. 128–132.
148. Padberg, F.T.Jr. Structured exercise improves calf muscle pump function in chronic venous insufficiency: a randomized trial / F.T.Jr. Padberg, M.V. Johnston, S.A. Sisto // *Journal of Vascular Surgery*. – 2004. – V. 39, № 1. – P. 79–87.

149. Pasek, J. Electromagnetic fields in medicine - The state of art / J. Pasek, T. Pasek, K. Sieroń-Stołtny [et al.] // *Electromagnetic Biology and Medicine*. – 2016. – V. 35, № 2. – P. 170-175.

150. Pasek, J. Comparison of the efficacy of topical hyperbaric oxygen therapy alone vs a combination of physical methods including topical hyperbaric oxygen therapy, magnetotherapy, and low-energy light therapy in the treatment of venous leg ulcers / J. Pasek, S. Szajkowski, M. Pietrzak, G. Cieślar // *Dermatology and Therapy*. – 2020. – V. 33, № 6. – P. e14474.

151. Persson, L.M. Asymptomatic deep venous thrombosis is associated with a low risk of post-thrombotic syndrome / L.M. Persson, L.J. Lapidus, G. Larfars, S. Rosfors // *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. – 2009. – V. 38, № 2. – P. 229–233.

152. Pircher, J. Prothrombotic effects of tumor necrosis factor alpha in vivo are amplified by the absence of TNF-alpha receptor subtype 1 and require TNF-alpha receptor subtype 2 / J. Pircher, M. Merkle, M. Wörnle [et al.] // *Arthritis Research & Therapy*. – 2012. – V.14, № 5. – R225.

153. Pislea, M. Low level long wave length laser irradiation effects on cell cycle progression and apoptosis of energy restricted jurkat T-cells / M. Pislea, T. Seremet, G. Katona [et al.] // *Romanian Journal of Biophysics*. – 2009. – № 19. - P.1–18.

154. Pollack, A.A. Venous pressure in the saphenous vein at the ankle in man during exercise and changes in posture / A.A. Pollack, E.H. Wood // *Journal of Applied Physiology*. – 1949. – № 1. – P. 649–662.

155. Pooam, M. Therapeutic application of light and electromagnetic fields to reduce hyper-inflammation triggered by COVID-19 / M. Pooam, B. Aguida, S. Drahy [et al.] // *Communicative & Integrative Biology*. – 2021. – V. 14, № 1. – P. 66-77.

156. Prandoni, P. Vein abnormalities and the post-thrombotic syndrome / P. Prandoni, M. Frulla, D. Sartor [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2005. – V.3., №2. – P. 401–402.

157. Prandoni, P. Incidence and predictors of post-thrombotic syndrome in patients with proximal DVT in a real-world setting: findings from the GARFIELD-VTE

registry / P. Prandoni, S. Haas, M.E. Fluharty [et al.] // *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. – 2024. – Vol. 57, №2. – P. 312-321.

158. Prandoni, P. Below-knee elastic compression stockings to prevent the post-thrombotic syndrome: a randomized, controlled trial / P. Prandoni, A.W.A. Lensing, M.H. Prins [et al.] // *Annals of Internal Medicine*. – 2004. – V.141, № 4. – P. 249–256.

159. Prevention and Treatment of Oral Mucositis in Cancer Patients Using Photobiomodulation (Low-Level Laser Therapy and Light-Emitting Diodes) // Springer, Cham. Cesar Augusto Migliorati, 2020. - Chapter 4, 978-3-030-29603.

160. Rabe E. Indications for medical compression stockings in venous and lymphatic disorders: an evidence-based consensus statement / E. Rabe, H. Partsch, J. Hafner [et al.] // *Phlebology*. – 2018. – V.33, № 3. – P. 163–84.

161. Raffetto, J.D. Why Venous Leg Ulcers Have Difficulty Healing: Overview on Pathophysiology, Clinical Consequences, and Treatment / J.D. Raffetto, D. Ligi, R. Maniscalco [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2020. – V.10, № 1. – P. 29.

162. Ramji, D.P. Cytokines in atherosclerosis: key players in all stages of disease and promising therapeutic targets / D.P. Ramji, T.S. Davies // *Cytokine Growth Factor Rev*. – 2015. – V.26, № 6. – P. 673-685.

163. Razavi, M.K. Safety and Effectiveness of Stent Placement for Iliofemoral Venous Outflow Obstruction: Systematic Review and Meta-Analysis / M.K. Razavi, M.R. Jaff, L.E. Miller // *Circulation-Cardiovascular Interventions*. – 2015. – V.8, № 10. – P. e002772.

164. Reitsma, P.H. Activation of innate immunity in patients with venous thrombosis: the Leiden Thrombophilia Study / P.H. Reitsma, F.R. Rosendaal // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2004. – V.2, № 4. – P. 619-622.

165. Ridker, P.M. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease / P.M. Ridker, B.M. Everett, T. Thuren [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2017. – V.377, № 12. – P. 1119-1131.

166. Ross, C.L. The use of magnetic field for the reduction of inflammation: a review of the history and therapeutic results / C.L. Ross, B.S. Harrison // *Alternative Therapies in Health and Medicine*. – 2013. – V.19, № 2. – P. 47-54.

167. Ross, C.L. The Use of Pulsed Electromagnetic Field to Modulate Inflammation and Improve Tissue Regeneration: A Review / C.L. Ross, Y. Zhou, C.E. McCall [et al.] // *Bioelectricity*. – 2019. – V.1, № 4. – P. 247-259.

168. Roumen-Klappe, E.M. Inflammation in deep vein thrombosis and the development of post-thrombotic syndrome: a prospective study / E.M. Roumen-Klappe, M.C. Janssen, J. Van Rossum [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2009. – Vol.7, № 4. – P. 582-587.

169. Roumen-Klappe, E.M. The post-thrombotic syndrome: incidence and prognostic value of non-invasive venous examinations in a six-year follow-up study / E.M. Roumen-Klappe, M. den Heijer, M.C. Janssen [et al.] // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2005. – V.94, № 4. – P. 825–830.

170. Roumen-Klappe, E.M. Inflammatory response in the acute phase of deep vein thrombosis / E.M. Roumen-Klappe, M. den Heijer, S.H.M. van Uum [et al.] // *Journal of Vascular Surgery*. – 2002. – V.35, № 4. – P. 701-706.

171. Rutherford, R.B. Venous severity scoring: an adjunct to venous outcome assessment / R.B. Rutherford, F.T. Padberg, A.J. Comerota [et al.] // *Journal of Vascular Surgery*. – 2000. – V.31, № 6. – P. 1307–1312.

172. Schalch, T.D. Photobiomodulation is associated with a decrease in cell viability and migration in oral squamous cell carcinoma / T.D. Schalch, M.H. Fernandes, M.F.S. Destro Rodrigues [et al.] // *Lasers in Medical Science*. – 2019. - Vol.34, № 3. – P. 629-636.

173. Schastlivtsev, I. Diosmin 600 in adjunction to rivaroxaban reduces the risk of post-thrombotic syndrome after femoropopliteal deep vein thrombosis: results of the RIDILOTT DVT study / I. Schastlivtsev, K. Lobastov, V. Barinov, I. Kanzafarova // *International Angiology*. – 2020. – V.39, № 5. – P. 361-371.

174. Schulman, S. Post-thrombotic syndrome, recurrence, and death 10 years after the first episode of venous thromboembolism treated with warfarin for 6 weeks or 6 months / S. Schulman, P. Lindmarker, M. Holmstrom [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2006. – V.4, №4. – P. 734–742.

175. Sebastian, T. Incidence of Stent Thrombosis after Endovascular Treatment of Iliofemoral or Caval Veins in Patients with the Postthrombotic Syndrome / T. Sebastian, D. Spirk, R.P. Engelberger [et al.] // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2019. – V.119, № 12. – P. 2064-2073.

176. Selvam, R. Low frequency and low intensity pulsed electromagnetic field exerts its antiinflammatory effect through restoration of plasma membrane calcium ATPase activity / R. Selvam, K. Ganesan, K.V. Narayana Raju [et al.] // *Life Sciences*. – 2007. – V.80, № 26. – P. 2403-2410.

177. Semple, J.W. Platelets and the immune continuum / J.W. Semple, J. E. Italiano, J. Freedman // *Nature Reviews Immunology*. – 2011. – V.11, №4. – P. 264-274.

178. Sharif, M. The randomized, controlled ATLANTIS trial of aquatic therapy for chronic venous insufficiency / M. Sharif, R.C. Bay, K. Karandish [et al.] // *Journal of Vascular Surgery*. – 2021. – V.9, № 4. – P. 961–970.

179. Shbaklo, H. Levels of inflammatory markers and the development of the post-thrombotic syndrome / H. Shbaklo, C.A. Holcroft, S.R. Kahn // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2009. – V.101, № 3. – P. 505-512.

180. Shrier, I. Effect of early physical activity on long-term outcome after venous thrombosis / I. Shrier, S.R. Kahn, R.J. Steele // *Clinical Journal of Sport Medicine*. – 2009. – V.19, № 6. – P. 487–493.

181. Shrier, I. Effect of physical activity after recent deep venous thrombosis: a cohort study / I. Shrier, S.R. Kahn // *Medicine and Science in Sports and Exercise*. – 2005. – V. 37, № 4. – P. 630–634.

182. Silva, I.H. Increase in the nitric oxide release without changes in cell viability of macrophages after laser therapy with 660 and 808 nm lasers / I.H. Silva, S.C. de Andrade, A.B. de Faria [et al.] // *Lasers in Medical Science*. – 2016. – V. 31, №9. – P. 1855–1862.

183. Sista, A.K. Endovascular Interventions for Acute and Chronic Lower Extremity Deep Venous Disease: State of the Art / A.K. Sista, S. Vedantham, J.A. Kaufman, D.C. Madoff // *Radiology*. – 2015. – V. 276, № 1. – P. 31-53.

184. Soosainathan, A. Scoring systems for the post-thrombotic syndrome / A.

Soosainathan, H.M. Moore, M.S. Gohel, A.H. Davies // *Journal of Vascular Surgery*. – 2013. – V.57, № 1. – P. 254–261.

185. Spiezia, L. Thrombophilia as a predictor of persistent residual vein thrombosis / L. Spiezia, D. Tormene, R. Pesavento [et al.] // *Haematologica*. – 2008. – V. 93, № 3. – P. 479–480

186. Sun, C.R. Clinical Guidelines on Compression Therapy in Venous Diseases / C.R. Sun, M.Y. Liu, Q.H. Ni // *Ann Vasc Surg*. – 2024. - Vol. 24. - S0890-5096.

187. Szymanska, J. Phototherapy with low-level laser influences the proliferation of endothelial cells and vascular endothelial growth factor and transforming growth factor-beta secretion / J. Szymanska, K. Goralczyk, J.J. Klawe [et al.] // *Journal of Physiology and Pharmacology*. – 2013. – V. 64, № 3. – P.387-391.

188. Tang, Y. Proresolution therapy for the treatment of delayed healing of diabetic wounds / Y. Tang, M.J. Zhang, J. Hellmann [et al.] // *Diabetes*. – 2013. – V. 62, № 2. – P. 618–627.

189. Thieme, D. Compression Therapy in Acute Deep Venous Thrombosis of the Lower Limb and for the Prevention of Post-Thrombotic Syndrome / D. Thieme D, B. Linnemann, K. Mühlberg [et al.] // *Deutsches Ärzteblatt International*. – 2024. – Vol. 121, №6. – P.188-194.

190. Tick, L.W. Predictors of the post-thrombotic syndrome with non-invasive venous examinations in patients 6 weeks after a first episode of deep vein thrombosis / L.W. Tick, C.J. Doggen, F.R. Rosendaal [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2010. – V.8, № 12. – P. 2685–2692.

191. Titov, V. Hypothetical mechanism of light action on nitric oxide physiological effects / V. Titov, A. Osipov, L. Ibragimova [et al.] // *Lasers in Medical Science*. – 2021. – Vol. 36, № 7. – P. 1389-1395.

192. Trinchieri, G. Interleukin-10 production by effector T cells: Th1 cells show self control / G. Trinchieri // *Journal of Experimental Medicine*. – 2007. – V. 204, № 2. – P. 239-243.

193. Tyagi, T. Altered expression of platelet proteins and calpain activity mediate hypoxia-induced prothrombotic phenotype / T. Tyagi, S. Ahmad, N. Gupta [et al.] //

Blood. – 2013. – V. 123, № 8. – P.1250-1260.

194. Ulloa, J.H. One-Year First-in-Human Success for VenoValve in Treating Patients With Severe Deep Venous Insufficiency / J.H. Ulloa, M. Glickman // *Vascular and Endovascular Surgery*. – 2022. – V. 56, № 3. – P. 277-283.

195. van Dongen, C.J. Relation between quality of anticoagulant treatment and the development of the postthrombotic syndrome / C.J. van Dongen, P. Prandoni, M. Frulla [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2005. – V.3, № 5. – P. 939–942.

196. van Korlaar, I. Quality of life in venous disease / I. van Korlaar, C. Vossen, F. Rosendaal [et al.] // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2003. – V. 90, № 1. – P. 27–35.

197. Varma, M.R. Deep vein thrombosis resolution is not accelerated with increased neovascularization / M.R.Varma, D.M. Moaveni, N.A. Dewyer [et al.] // *Journal of Vascular Surgery*. – 2004. – Vol.40, №3. – P. 536-542.

198. Varma, M.R. Neutropenia impairs venous thrombosis resolution in the rat / M.R. Varma, A.J. Varga, B.S. Knipp [et al.] // *Journal of Vascular Surgery*. – 2003. – Vol.38, № 5. – P. 1090-1098.

199. Vedovetto, V. Residual vein thrombosis and trans-popliteal reflux in patients with and without the post-thrombotic syndrome / V. Vedovetto, F. Dalla Valle, M. Milan [et al.] // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2013. – V. 110, № 4. – P. 854–855.

200. Villalta, S. Assessment of validity and reproducibility of a clinical scale for the postthrombotic syndrome / S. Villalta, P. Bagatella, A. Piccioli [et al.] // *Haemostasis*. – 1994. – V. 24. – P. 158a. Abstract.

201. von Brühl, M.-L. Monocytes, neutrophils, and platelets cooperate to initiate and propagate venous thrombosis in mice in vivo / M.-L. von Brühl, K. Stark, A. Steinhart [et al.] // *Journal of Experimental Medicine*. – 2012. – V. 209, № 4. – P. 819-835.

202. Wajant, H. Tumor necrosis factor signaling / H. Wajant, K. Pfizenmaier, P. Scheurich // *Cell Death & Differentiation*. – 2003. – V.10, № 1. – P. 45-65.

203. Wakefield, T.W. Mechanisms of venous thrombosis and resolution / T.W. Wakefield, D.D. Myers, P.K. Henke // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2008. – V. 28, № 3. – P. 387-391.

204. Wang, J. Current challenges in the prevention and management of post-thrombotic syndrome-towards improved prevention / J. Wang, E. Smeath, H.Y. Lim [et al.] // *International Journal of Hematology*. – 2023. – V.118, № 5. – P. 547-567.
205. Wang, L. MCML--Monte Carlo modeling of light transport in multi-layered tissues / L. Wang, S.L. Jacques, L. Zheng // *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. – 1995. – V. 47, № 2. – P. 131-146.
206. Weylandt, K.H. Omega-3 fatty acids and their lipid mediators: towards an understanding of resolvin and protectin formation / K.H. Weylandt, C.Y. Chiu, B. Gomolka [et al.] // *Prostaglandins & other lipid mediators*. – 2012. – V. 97(3-4). – P. 73–82.
207. White, R.H. The epidemiology of venous thromboembolism / R.H. White // *Circulation*. – 2003. – V. 107, № 23 (suppl 1). – P. I4–I8.
208. Wik, H.S. Long-term impact of pregnancy-related venous thrombosis on quality-of-life, general health and functioning: results of a cross-sectional, case-control study / H.S. Wik, A.F. Jacobsen, L. Sandvik, P.M. Sandset // *BMJ Open*. – 2012. – V.2, № 6. – P. e002048.
209. Wille-Jorgensen, P. Asymptomatic postoperative deep vein thrombosis and the development of postthrombotic syndrome: a systematic review and meta-analysis / P. Wille-Jorgensen, L.N. Jorgensen, M. Crawford // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2005. – V. 93, № 2. – P. 236–241.
210. Wittens, C. Management of Chronic Venous Disease. Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS) / C. Wittens, A.H. Davies, N. Bækgaard [et al.] // *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. – 2015. – Vol.49, № 6. – P. 678-737.
211. Wojcik, B.M. Interleukin-6: a potential target for post-thrombotic syndrome / B.M. Wojcik, S.K. Wroblewski, A.E. Hawley [et al.] // *Annals of Vascular Surgery*. – 2011. – V.25, № 2. – P. 229-239
212. Yadav, A., Gupta A. Noninvasive red and near-infrared wavelength-induced photobiomodulation: promoting impaired cutaneous wound healing / A. Yadav, A. Gupta

// Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine. – 2017. – V. 33, № 1. – P. 4-13.

213. Yadav, V. ENTPD-1 disrupts inflammasome IL-1 β -driven venous thrombosis / V. Yadav, L. Chi, R. Zhao [et al.] // Journal of Clinical Investigation. – 2019. – V. 129, № 7. – P. 2872-2877.

214. Yamaki, T. High peak reflux velocity in the proximal deep veins is a strong predictor of advanced post-thrombotic sequelae / T. Yamaki, M. Nozaki, H. Sakurai [et al.] // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2007. – V.5, № 2. – P. 305–312.

215. Zhang, Y. (Interleukin)-6 contributes to deep vein thrombosis and is negatively regulated by miR-338-5p / Y. Zhang, Z. Zhang, R. Wei [et al.] // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 2020. – V. 40, № 2. – P. 323-334.

Измерения и элементы, используемые в CIVIQ-2

Оцениваемые параметры	Пункты
Боль	<p>Боль в ногах</p> <p>Нарушение работоспособности</p> <p>Плохой сон</p> <p>Длительное стояние</p>
Физический	<p>Подъем на несколько этажей</p> <p>Сидение на корточках/стоя на коленях</p> <p>Ходьба в хорошем темпе</p> <p>Выполнение работы по дому</p>
Социальный	<p>Посещение вечеринок</p> <p>Занятия спортом</p> <p>Путешествие на машине, самолете и т. д.</p>
Психологический	<p>Чувство нервозности</p> <p>Создается впечатление, что вы обуза</p> <p>Стесняетесь показать ноги</p> <p>Легко раздражаетесь</p> <p>Создаете впечатление инвалида</p> <p>Нет желания выходить на улицу</p> <p>Приходится принимать меры предосторожности</p> <p>Легко утомляетесь</p> <p>Трудно идти</p>

Шкала Виллалта/Villalta Score for Post-thrombotic Syndrome

Показатель	Нет	Слабая выраженность	Средняя выраженность	Сильная выраженность
5 субъективных симптомов				
Боль	0	1	2	3
Судороги	0	1	2	3
Тяжесть	0	1	2	3
Парестезии	0	1	2	3
Зуд	0	1	2	3
6 объективных симптомов				
Претибиальный отек	0	1	2	3
Гиперпигментация	0	1	2	3
Венозная эктазия (венулы или варикозные вены)	0	1	2	3
Гиперемия	0	1	2	3
Индурация кожи	0	1	2	3
Боли в мышцах при компрессии	0	1	2	3
Венозные язвы		Нет		Да

0 - 4 балла – отсутствие ПТФС; ≥ 5 баллов – наличие ПТФС.

Степень тяжести ПТФС: легкая (5 - 9 баллов), средняя (10 - 14 баллов), тяжелая (≥ 15 баллов или наличие венозной трофической язвы).