

Шайдаков Е.В.¹, Санников А.Б.², Беленцов С.М.³

Использование клеевых адгезивов для облитерации магистральных варикозно расширенных вен (многоцентровое сравнительное исследование)

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Петрозаводский государственный университет», 185910, г. Петрозаводск, Российская Федерация

² Клиника инновационной диагностики «Медика», 600000, г. Владимир, Российская Федерация

³ Медицинский центр «Ангио Лайн», 620142, г. Екатеринбург, Российская Федерация

Целью исследования стал сравнительный анализ непосредственных и краткосрочных (до года) результатов клинического применения цианакрилатного соединения VenaSeal (Medtronic, США) и клеевого адгезива «Сульфакрилат» (VenoGlue, Россия) для облитерации магистральных варикозно измененных вен. Отечественное цианакрилатное соединение синтезировано на основе этилового эфира α -цианакриловой кислоты, что принципиально отличает его от всех зарубежных аналогов, разработанных на основе бутилового эфира.

Клеевая облитерация целевых вен была выполнена у 73 пациентов с помощью зарубежного адгезива и у 75 пациентов с использованием отечественной клеевой субстанции. Все больные имели С2–С3 клинический класс по CEAP. В послеоперационном периоде оценивались интенсивность болевой реакции по визуальной аналоговой шкале (VAS), изменение качества жизни по шкале CIVIQ-2, а также степень окклюзии сегмента магистральной подкожной вены, подвергнутой воздействию клеевой субстанции по результатам ультразвукового дуплексного ангиосканирования.

Проведенные исследования с периодом наблюдения до года позволяют сделать вывод о высокой эффективности и безопасности применения отечественного клеевого соединения «Сульфакрилат» для эндовазальной облитерации магистральных варикозно расширенных вен у человека. По влиянию на качество жизни, выраженности и длительности воспалительной реакции, степени облитерации целевой вены отечественный клеевой адгезив не хуже зарубежного аналога, используемого в системе VenaSeal. Неоспоримыми преимуществами российского сульфакрилата являются его поэтапная биодegradация с полной соединительнотканной облитерацией просвета вен и низкая себестоимость манипуляции.

Ключевые слова: цианакрилатная облитерация; нетермическая облитерация; нетумесцентная облитерация; эндовазальная облитерация клеем; варикозная болезнь; цианакрилатный медицинский клей «Сульфакрилат»

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Шайдаков Е.В., Санников А.Б., Беленцов С.М. Использование клеевых адгезивов для облитерации магистральных варикозно расширенных вен (многоцентровое сравнительное исследование) Ангиология и сосудистая хирургия. 2022; 28 (1): 41–49. DOI: <https://doi.org/10.33029/1027-6661-2022-28-1-41-49>

Статья поступила в редакцию 20.04.2021. Принята в печать 28.01.2022.

Shaydakov E.V.¹, Sannikov A.B.², Belentsov S.M.³

Use of glue adhesives for obliteration of major varicose veins (multicenter comparative study)

¹ Petrozavodsk State University, 185910, Petrozavodsk, Russian Federation

² Innovation Diagnostic Clinic "MEDICA", 600000, Vladimir, Russian Federation

³ Medical Center Angio Line, 620142, Ekaterinburg, Russian Federation

The purpose of this study was a comparative analysis of the immediate and short-term (up to 1 year) results of clinical use of cyanoacrylate compound proposed by «Medtronic»

Адрес для корреспонденции

Санников Александр Борисович

Тел.: +7 (999) 776-47-73

E-mail: aliplast@mail.ru

in the «VenaSeal» system and the domestic adhesive «Sulfacrylate» in the «VenoGlue» Russian system for obliteration of varicose veins. A fundamental difference of the domestic cyanoacrylate compound from all foreign analogues is that it is synthesized on the basis of ethyl ether of α -cyanoacrylic acid, while all foreign analogues are synthesized on the basis of butyl ether of α -cyanoacrylic acid.

Cyanoacrylate obliteration of varicose veins was performed in 73 patients using a foreign compound and in 75 patients using a domestic substance. All patients had a C2-C3 clinical class according to CEAP. In the postoperative period, we assessed severity of phlebitis and pain response according to a visual analogue scale (VAS), changes in the quality of life according to CIVIQ-2, and the degree of occlusion of the segment of the main saphenous vein exposed to the adhesive substance according to the results of ultrasound duplex angioscanning.

The conducted studies with a follow-up period of up to 1 year allow us to conclude about safety and high efficiency of using the domestic adhesive compound "Sulfacrylate" for endovasal obliteration of varicose veins in humans. By the effect on quality of life, severity and duration of inflammatory reaction, degree of obliteration of the target vein, the Russian glue adhesive proved not inferior to a foreign analogue used in the VenaSeal system. Undeniable advantages of using domestic cyanoacrylate adhesive are its staged biodegradation with complete connective tissue obliteration of the lumen of the veins and low cost of manipulation.

Keywords: cyanoacrylate obliteration; non-thermal ablation; non-tumescent obliteration; endovenous ablation using adhesive; varicose veins; cyanoacrylate medical adhesive "Sulfacrylate"

Funding. The study had no sponsor support.

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

For citation: Shaydakov E.V., Sannikov A.B., Belentsov S.M. Use of glue adhesives for obliteration of major varicose veins (multicenter comparative study) *Angiology and Vascular Surgery*. 2022; 28 (1): 41–9. DOI: <https://doi.org/10.33029/1027-6661-2022-28-1-41-49> (in Russian)

Received 20.04.2021. **Accepted** 28.01.2022.

For correspondence
Alexander B. Sannikov
Tel.: +7 (999) 776-47-73
E-mail: aliplast@mail.ru

Введение

Распространение нетумесцентных нетермических методов (НТНТ) для устранения стволовых сафенных рефлюксов представляется логичной эволюцией в эру минимизации хирургической травмы [1]. Интерес к разработке и внедрению в клиническую практику НТНТ обусловлен стремлением исключить вероятность развития осложнений, связанных с термическим воздействием на стенку вены. Наиболее частыми из таких осложнений становятся перфорация венозной стенки, ожог паравазальной клетчатки и термическое повреждение кожных нервов [2–4]. Принципиальные отличия НТНТ от активно используемых в настоящее время термических методов облитерации вен заключаются в отсутствии необходимости проведения тумесцентной анестезии и применения эластичного компрессионного трикотажа в послеоперационном периоде [5, 6].

Одним из активно развивающихся в мире методов НТНТ, по мнению многих экспертов, считается облитерация варикозно измененных вен с помощью цианакрилатных клеевых соединений [1]. Для этой цели разработаны несколько систем, состоящих из катетеров и специальных диспенсеров-клеевых пистолетов: VenaSeal™ (Medtronic, USA), VenaBlock™ (Invamed&RDGlobal, Turkey), VariClose (Biolas Health, Ankara, Turkey), Veinoff™ и Venex™ (Vesta Medical, Ankara, Turkey) [7]. Отличием используемых в этих системах адгезивов, синтезированных на ос-

нове N-бутилового эфира α -цианакриловой кислоты, является различный состав алкильных радикалов, обуславливающих различное время внутрисосудистой полимеризации. В настоящий момент в мире накоплен большой опыт облитерации варикозных вен клеем с оценкой полученных результатов [8–15].

Система VenaSeal™ зарегистрирована в России в 2017 г., о результатах первого использования которой с целью облитерации варикозных вен в 2019 г. сообщили Е.В. Шайдаков и соавт. [16]. В 2020 г. Е.Л. Мурзиной и соавт. были представлены среднесрочные результаты цианакрилатной облитерации подкожных вен, что позволило авторам сделать вывод о высокой эффективности и перспективности этого метода в лечении варикозной болезни [17]. Несмотря на это, система VenaSeal™ с входящим в ее состав клеевым соединением не нашла широкого применения в отечественной клинической практике в первую очередь по причине высокой стоимостью процедуры [1].

Между тем более 20 лет назад в Институте катализа им. акад. Г.К. Борескова Сибирского отделения РАН (г. Новосибирск) авторским коллективом под руководством акад. Г.А. Толстикова была синтезирована цианакрилатная клеевая композиция «Сульфакрилат» (Патент № RU (11) 2156140 (13) C1, 20.09.2000), прошедшая регистрацию в Росздравнадзоре в 2010 г. с получением разрешения на серийное производство и применение в клинической практике [18–20]. Данные экспериментального исследования по использованию

отечественного клеевого адгезива «Сульфакрилат» для облитерации вен представлены нами и опубликованы в 2020 г. [21]. Результаты проведенного исследования позволили сделать вывод о безопасности и эффективности использования адгезива для лечения заболеваний вен в повседневной клинической практике [22]. Принимая все это во внимание, мы посчитали весьма заманчивым и привлекательным с практической точки зрения сопоставить отечественную разработку клеевой композиции с зарегистрированной в России зарубежной методикой.

Целью нашего исследования стал сравнительный анализ непосредственных и краткосрочных (до года) результатов клинического использования цианакрилатного соединения, предложенного компанией Medtronic в системе VenaSeal™, и отечественного клеевого адгезива «Сульфакрилат» для облитерации магистральных варикозно измененных вен.

Материал и методы

Принципиальным отличием отечественного клеевого адгезива «Сульфакрилат» от предложенного зарубежного аналога считается то, что он синтезирован на основе не бутилового, а этилового эфира α -цианакриловой кислоты, в состав которого введены дополнительные субстанции, снижающие хрупкость соединения в биологических тканях, минимизирующие воспалительную реакцию, подвергшихся воздействию стенок вен, и потенцирующие поэтапную биодеградацию клея. Данный адгезив является третьим в линейке «Сульфакрилатов» [20]. Изменение химической структуры клеевого соединения значительно снизило его вязкость, позволив проводить эндовазальное введение с помощью обычного шприца для инъекций и отказаться от специального диспенсера (клеявого пистолета), используемого во всех зарубежных методиках.

Исследование носило многоцентровой сравнительный характер. В общей сложности цианакрилатная облитерация варикозных вен проведена у 148 пациентов. В 1-й группе НТНТ облитерация осуществлена в период с 2017 по 2021 г. с использованием клеевого соединения, предложенного в системе VenaSeal, и насчитывала 73 пациента с варикозным расширением вен нижних конечностей. Сульфакрилатная клеевая облитерация с применением отечественной системы VenoGlue (2-я группа) выполнена у 75 пациентов с варикозной болезнью с 2019 по 2021 г. Все пациенты по классификации CEAP имели C2–C3 клинический класс. Возраст пациентов в 1-й группе составлял $56,30 \pm 15,04$ года и в 2-й группе – $43,30 \pm 12,15$ года. Лица женского пола преобладали: в 1-й группе – 55 (75,3%) и во 2-й группе – 60 (80%).

Диаметр большой подкожной вены (БПВ) в приустьевом отделе и в 20 см от соустья варьировал от 9 до 12 мм. В среднем диаметр БПВ имел следующие показатели: в 1-й группе – $8,4 \pm 2,01$ мм и во 2-й группе – $9,03 \pm 2,21$ мм. У 2 пациентов в 1-й группе и у 3 пациен-

тов во 2-й группе мы отступили от рекомендуемых производителем параметров целевой вены, применив клей для облитерации БПВ, диаметр которой в самой широкой части составлял 14–16 мм. Во всех случаях клеевая облитерация проводилась без тумесцентной анестезии. Эластичный компрессионный трикотаж в послеоперационном периоде не назначался.

У всех больных при ультразвуковом дуплексном ангиосканировании (УЗДС) был зарегистрирован аксиальный рефлюкс по БПВ в пределах бедра. В послеоперационном периоде по результатам ультразвуковой морфологии изучали анатомический успех процедуры (степень окклюзии БПВ от сафено-фemorального соустья на всем протяжении воздействия клеем, наличие экструзии клеевых масс в системе глубоких вен).

Методика проведения цианакрилатной облитерации во всех случаях была стандартной: после катетеризации целевой вены по Сельдингеру в максимально дистальной точке несостоятельного сегмента БПВ через интродьюсер вводили заполненный клеем катетер и устанавливали его в 5 см дистальнее сафенофemorального соустья при введении VenaSeal и в 2 см при использовании отечественного клея. Все манипуляции сопровождалось строгим ультразвуковым контролем. Импортный клей вводили по методике, рекомендованной производителем [16, 17]. Отечественный сульфакрилат вводили непрерывно, пошагово на всем протяжении. После введения клея выполняли компрессию бедра 1–2 мин. Во всех случаях клеевая облитерация осуществлялась без тумесцентной анестезии. Эластичный компрессионный трикотаж в послеоперационном периоде не применялся.

Критериями клинической субъективной и объективной оценки служили болезненность или чувство «стягивания» вдоль целевой вены в покое, при ходьбе или пальпации; наличие или отсутствие участков гиперемии кожи, паравазального инфильтрата, наличие отека и гематомы мягких тканей в области введения препарата, нарушение кожной чувствительности. Также мы обращали внимание на возможное развитие местной и общей аллергической реакции.

Первый осмотр пациента проводили через 24 ч, затем 1 раз в 3 дня. Оценка степени выраженности боли в проекции окклюзированных сегментов вен осуществлялась по шкале VAS. Ультразвуковой контроль состояния просвета и стенки, подвергшейся воздействию клея вены, выполнялся на 7, 30, 60-й день, а также в отдаленные сроки (4, 5, 6 и 12 мес). Качество жизни оценивали по опроснику CIVIQ-2 перед манипуляцией и в сроке наблюдения 1 год. Результат суммировался из выбранных пациентом пунктов по 5 представленным в опроснике таблицам.

Результаты

Изучение клинической локальной симптоматики после цианакрилатной облитерации варикозно измененных вен показало, что боль различной степени выраженности от 2 до 7 баллов присутствовала у 44 (60,3%)

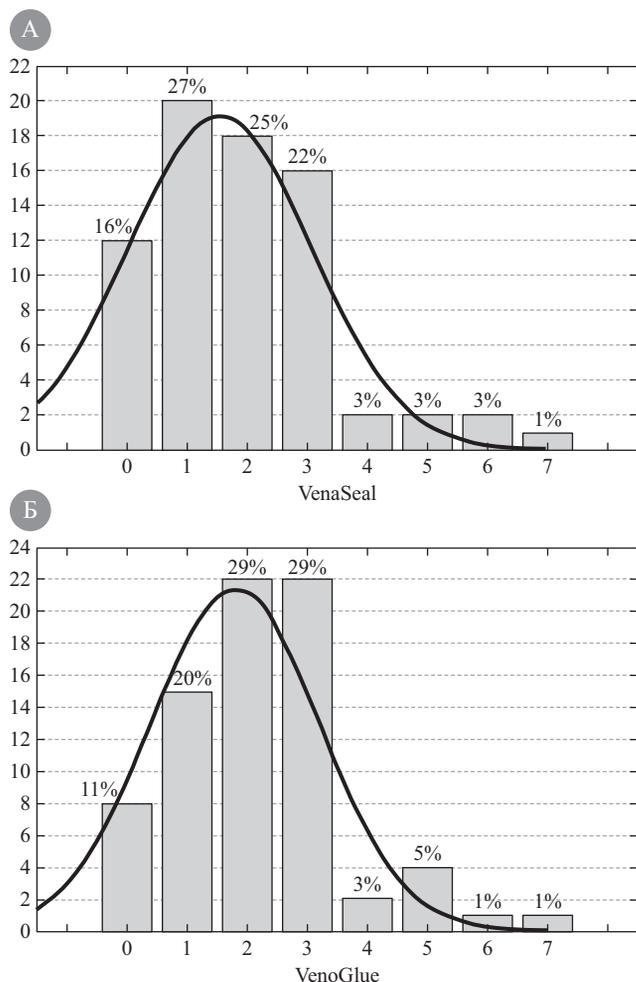


Рис. 1. Гистограммы градации пациентов по шкале VAS после проведения облитерации вен с использованием клеевых адгезивов VenaSeal™ (А) и VenoGlue^{RU} (Б). По оси X – степень выраженности болевой реакции в баллах. По оси Y – количество пациентов в абсолютных числах в процентах

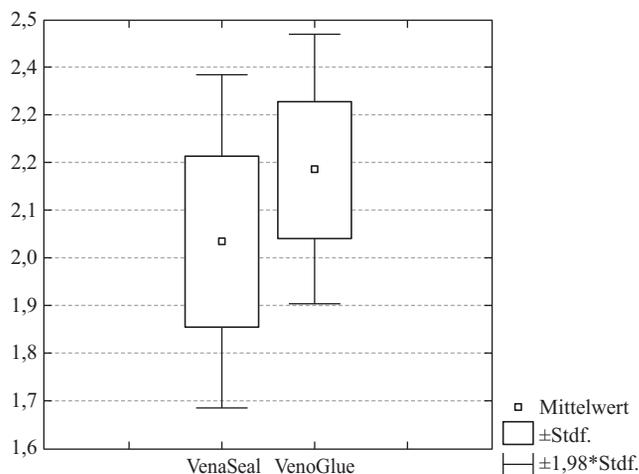


Рис. 2. Гистограмма размаха данных математического ожидания и среднеквадратичных отклонений по шкале VAS в группах сравнения пациентов после проведения облитерации вен с использованием клеевых адгезивов VenaSeal™ и VenoGlue^{RU}

пациентов в 1-й группе и 53 (69,3%) – во 2-й группе. Соответственно, полностью болевая симптоматика от 0 до 1 балла (включая и ощущение тяжа) отсутствовала у 29 (39,7%) пациентов в 1-й группе и у 23 (30,7%) – во 2-й группе (рис. 1–3).

В окклюзированных венозных сегментах в покое и при пальпации через 24–48 ч болевой синдром малой интенсивности (2–3 балла по шкале VAS) наблюдался у 78 (52,7%) пациентов. При этом в 1-й группе болевой синдром 2–3 балла по шкале VAS присутствовал в 34 (46,6%) случаев, а в 2-й группе – у 44 (58,7%) пациентов. Умеренная боль (4–5 баллов по шкале VAS) была отмечена у 4 (5,5%) пациентов в 1-й группе и в 6 (8%) случаях – во 2-й группе. У 3 (4,1%) пациентов 1-й группы и у 2 (2,7%) пациентов 2-й группы боль носила выраженный характер (6–7 баллов по VAS) с развитием объективной картины флебита (локальной гиперемии кожи с паравазальным отеком). Состояние у этих больных сопровождалось повышением температуры тела на протяжении 2 дней до 37,5 °С.

Первые сутки после оперативного вмешательства пациенты жалоб не предъявляли. Боль появлялась на 2–3-е сутки и держалась, убывая к 5–8-му дню после вмешательства. Болевой синдром потребовал в 1/3 случаев назначения нестероидных противовоспалительных средств и полностью купировался к 8-м суткам после операции.

У 52 (35,1%) пациентов болевых ощущений не было. При этом следует подчеркнуть, что 25% больных 1-й группы и 32% пациентов 2-й группы, вошедших в группу с болевым синдромом (2–3 балла по шкале VAS), как таковую боль не ощущали. Пациентов беспокоило чувство потягивания в проекции целевой вены в течение 1-й недели после вмешательства. Тем не менее этих больных мы отнесли к группе с незначительно выраженной местной симптоматикой (болью).

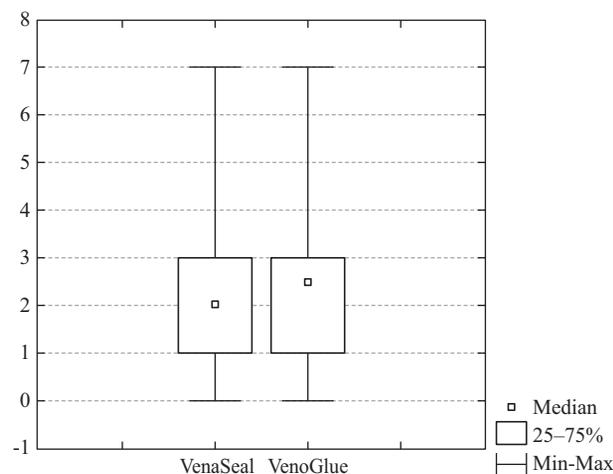


Рис. 3. Гистограмма размаха данных медианы с интерквартильным размахом 25–75 перцентилей с отражением максимальных и минимальных значений по шкале VAS в группах сравнения пациентов после проведения облитерации вен с использованием клеевых адгезивов VenaSeal™ и VenoGlue^{RU}

Местной или общей аллергической реакции не отмечено ни в одном из случаев. У всех пациентов отсутствовала неврологическая симптоматика. Пигментации кожи в проекции окклюзированных вен на протяжении всего периода наблюдения (до 12 мес) не выявлено.

У 2 пациентов 1-й группы и у 3 пациентов 2-й группы на протяжении 1-го месяца в точке пункции целевой вены образовалась кожная гранулема диаметром от 1,0 до 1,5 см в двух случаях с наличием малого свищевого отверстия, из которого при надавливании выделялся воспалительный экссудат белого цвета с микрочастицами (песчинками) полимеризованного вещества. При УЗДС обнаружено, что образовавшаяся гранулема не связана с просветом вены, ее расположение было подкожным. Во всех этих случаях причиной было попадание агрессивных клеевых масс в подкожную клетчатку в точке пункции при обратной тракции катетера, что в принципе считается нарушением техники проведения цианакрилатной облитерации. В обоих наблюдениях гранулемы иссечены под местной анестезией с наложением первичного шва. Раны зажили первичным натяжением.

При контрольном УЗДС через 24 ч после цианакрилатной окклюзии вена на всем протяжении от места ее пункции до свободного от клея сегмента окклюзированной, не сжималась при компрессии датчиком, кровотока в ней не определялся. Болевой синдром расценен как один из симптомов асептического флебита с наличием соответствующей ультразвуковой морфологической картины. При этом у всех пациентов, начиная с 1-х суток и на протяжении всего периода наблюдения, наряду с визуализацией в просвете вены клеевого субстрата при УЗДС, тромботические массы не определялись. Строгое соблюдение методики введения, рекомендуемой производителем, позволило нам избежать пролабирования сульфакрилата в глубокие вены. Отсутствовало и периферическое прирастание «хвоста» клея внутри просвета за счет дополнительно образованных тромботических масс. В сроке наблюдения начиная с 3 мес при УЗДС-контроле в вене выявлялось постепенное наступление склеротических изменений ее стенки как при использовании клеевой субстанции VenaSeal, так и «Сульфакрилата».

Анатомический успех в виде окклюзии целевого сегмента БПВ от сафенофemorального соустья на всем протяжении воздействия при отсутствии кровотока в просвете вены был отмечен в сроке наблюдения до года в 100% случаях у VenaSeal и в 96% у «Сульфакрилата». При облитерации вены отечественным клеем диаметром до 15 мм в 3 наблюдениях через 6 мес после вмешательства была обнаружена атипичная фрагментарная реканализация БПВ с отсутствием характерного цельного, единого ствола восстановленного кровотока и ретроградного сброса крови по вене. Во всех остальных случаях реканализации просвета вен, подвергнутых цианакрилатной облитерации, не зафиксировано.

Динамика показателей качества жизни пациентов в группах по опроснику CIVIQ-2 в группах до и по-

сле манипуляции составила: в 1-й группе – $8,63 \pm 2,03$ и $5,60 \pm 1,27$; во 2-й группе – $8,05 \pm 1,69$ и $5,61 \pm 1,29$ (рис. 4, 5). Таким образом, после проведения цианакрилатной облитерации с использованием обоих адгезивов отмечалось положительное изменение качества жизни пациентов, однако межгрупповой статистический анализ не имел статистически значимых отличий, что не дало оснований с этой точки зрения высказаться в пользу того или иного вещества.

Обсуждение

В зарубежных источниках впервые о возможности использования цианакрилатного соединения на основе N-бутил-2-цианакрилата с целью облитерации вен было сообщено J.I. Almeida et al. [23]. В 2012 г. авторы опубликовали данные гистологических исследований, продемонстрировав морфологические изменения в венозном сосуде свиней при контакте стенки с циан-

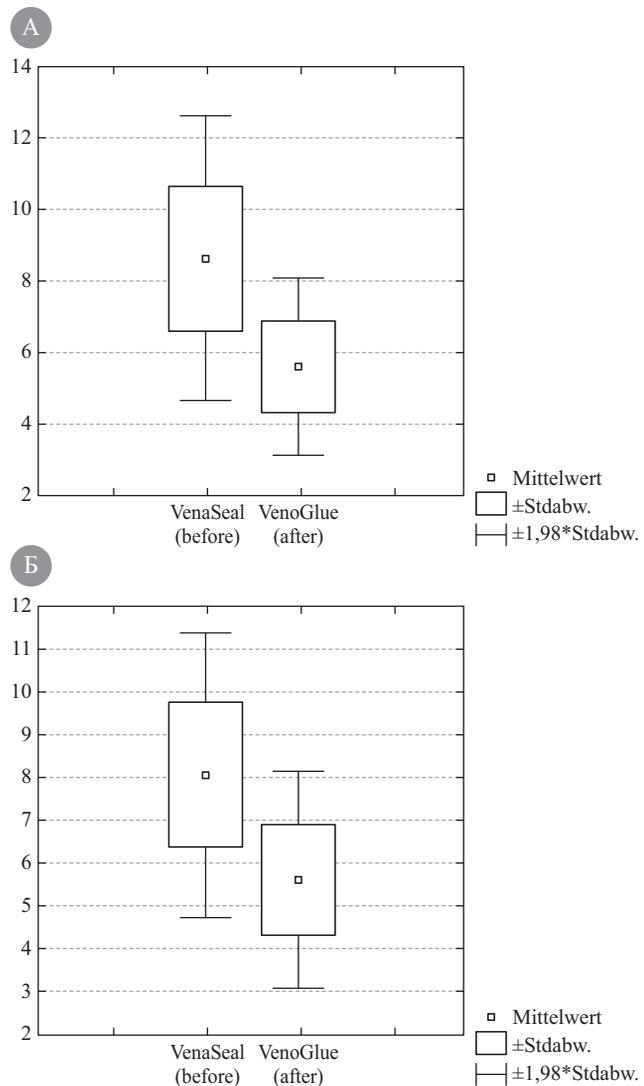


Рис. 4. Гистограммы размаха данных математического ожидания и среднеквадратичных отклонений по опроснику качества жизни CIVIQ-2 в группах сравнения пациентов до и после проведения облитерации вен с использованием клеевых адгезивов VenaSeal™ (А) и VenoGlue^{RU} (Б)

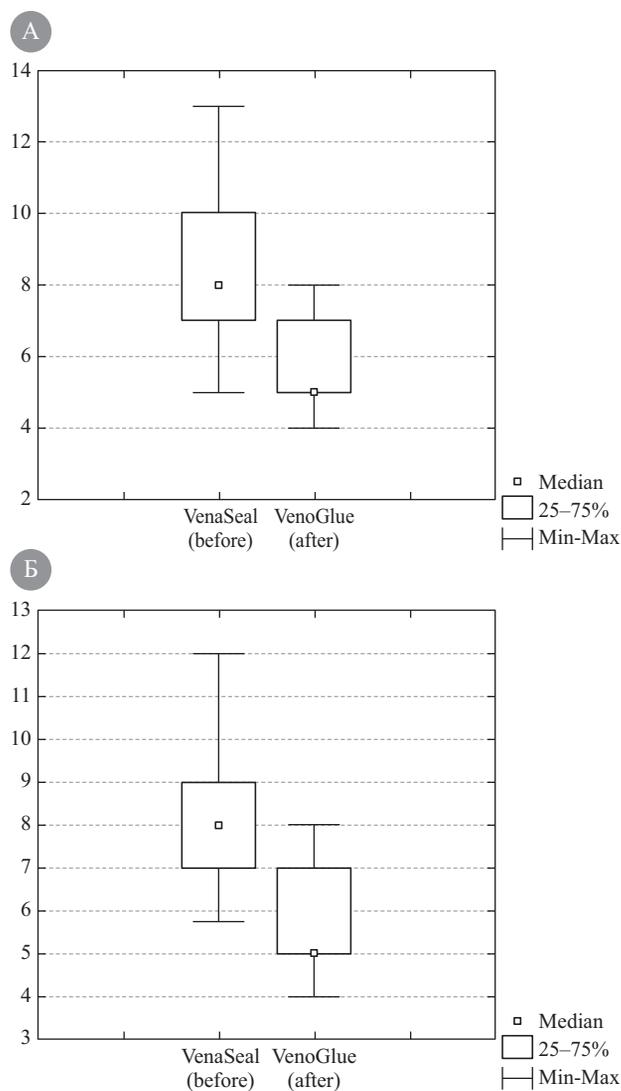


Рис. 5. Гистограммы размаха данных медианы с интерквартильным размахом 25–75 процентилей с показом максимальных и минимальных значений по опроснику качества жизни CIVIQ-2 в группах сравнения пациентов до и после проведения облитерации вен с использованием клеевых адгезивов VenaSeal™ (А) и Venoglu^{RU} (Б)

накрилатным соединением [24]. В 2013 г. J.I. Almeida et al. сообщили о первом использовании цианакрилового соединения для облитерации варикозно измененных вен у человека [25]. О результатах клинической апробации нового метода облитерации вен, проведенной у первых 70 пациентов в нескольких европейских флебологических центрах, Т. Proebstle впервые доложил на XVII Всемирном конгрессе Международного общества флебологов (UIP) в 2015 г., с последующей публикацией в зарубежном издании – *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders* [8].

В 2015 г. N. Morrison et al. продемонстрировали данные первого рандомизированного исследования VeClose (US Pivotal Study) по сравнению непосредственных результатов методов цианакрилатной и термической облитерации варикозных вен [9]. Авторы отметили, что

полнота облитерации вен цианакрилатным клеевым соединением в сроке наблюдения до месяца была не только сопоставима с радиочастотной облитерацией, но и оказалась выше, составляя 94,4 и 91,9% соответственно. Аналогичные результаты получены и в сроке наблюдения до года [14, 26].

Очередные данные рандомизированного клинического исследования VeClose опубликовали К. Gibson et al. в 2017 и 2018 гг., которые подтвердили высокую эффективность цианакрилатного метода облитерации несостоятельных магистральных вен в среднесрочной перспективе до 3 лет [13, 27].

Последние результаты рандомизированного клинического исследования по изучению эффективности цианакрилатной облитерации варикозных вен опубликованы E.S. Çalik et al. в 2019 г., в котором впервые сравнительный анализ выполнен между цианакрилатной облитерацией и эндоваскулярной лазерной облитерацией [15]. В исследование последовательно были включены 400 пациентов, у которых проведено 208 процедур цианакрилатной облитерации и 204 – эндоваскулярной лазерной облитерации. Облитерация вен через 3, 6 и 12 мес составила 97,4, 95,6 и 94,1% для эндоваскулярной лазерной облитерации и 98,6, 97,1 и 96,6% для цианакрилатной облитерации. При этом степень выраженности болевой реакции во время процедуры, а также частота выявления уплотнения вдоль вен, экхимозов и парестезий после цианакрилатной облитерации была значительно ниже, а оценка качества жизни по шкале VCSS не показала принципиальной разницы между группами [15]. Таким образом, многочисленные работы по сравнению применения клеевых субстанций с другими эндоваскулярными методами лечения хронических заболеваний вен свидетельствуют о том, что они не уступают по анатомической конечной точке – окклюзии вены радиочастотной абляции и лазерным методам облитерации магистральных поверхностных вен.

В России большим опытом цианакрилатной облитерации с использованием системы VenaSeal обладает Е.И. Мурзина, которая в 2020 г. представила среднесрочные результаты [17]. Полная облитерация несостоятельных стволов БПВ, окклюзированных цианакрилатным адгезивом, фиксировалась в 91% случаев. Среди наиболее частых осложнений выделяли развитие клинической картины химического флебита в окклюзированных венах, который присутствовал в 11% и тромбофлебит в 6% наблюдений. Среди других осложнений необходимо отметить местную аллергическую реакцию в 4%, миграцию клеевой основы из проксимальных отделов БПВ через сафенофemorальное соустье в 2%, тромбоз глубоких вен в 1%, подкожную гранулему в 1% случаев [17].

По данным зарубежных авторов, клиническая картина флебита в окклюзированных цианакрилатным клеем венозных сегментах развивается в 11–20% наблюдений и является наиболее частым осложнением этого метода [28–30]. Однако во всех представленных в настоящий момент публикациях и обзорах, посвященных

цианакрилатной облитерации варикозных вен, акцентируется внимание исключительно на случаях развития клинически значимой картины химического флебита и не анализируется частота наличия менее значимой воспалительной реакции с присутствием незначительного болевого синдрома [5]. При этом, по нашему мнению, с точки зрения патофизиологии и морфологии происходящих процессов при контакте любого цианакрилатного соединения со стенкой вены развитие химического ожога неизбежно вызывает флебит, а следовательно, пусть и менее значимую, но непременно следовую болевую реакцию, частота которой, как показывают наши исследования, в первые дни почти во всех случаях становится неотъемлемым спутником цианакрилатной облитерации.

Не вызывает сомнения, что частота и степень выраженности данной закономерной реакции стенки вены на контакт с клеевым адгезивом будут зависеть от агрессивности цианакрилатного вещества, количества вводимого в просвет сосуда клея и технических деталей проведения облитерации [7]. Как видно, основной проблемой применения «Сульфакрилата» был умеренный болевой синдром. У всех наших больных он развивался на 2-е сутки после операции и купировался на 7–8-е сутки. У большинства пациентов он не ухудшил качество жизни, однако в 1/3 случаев потребовал назначения нестероидных противовоспалительных средств. На первый взгляд алгоритм развития боли на фоне введения клея в просвет вены достаточно ясен и прост. Высокая агрессивность клеевой субстанции вызывает симптомы асептического флебита с поэтапным поражением интимы и меди, а на поздних этапах вовлечения в процесс дегенерации, деградаци и соединительнотканного перерождения и адвентиции стенки вены. Однако в таком случае закономерно возникает вопрос о том, почему первые сутки–двое пациент при развитии активного воспалительного процесса практически с первых часов после введения клея не ощущает какого-либо дискомфорта, включая болевые ощущения. На наш взгляд, возможны следующие механизмы развития боли. Известно, что ноцицепторы (болевые рецепторы) – неинкапсулированные нервные окончания Аδ-волокон и С-афферентных волокон, широко представлены в мышцах, фасциях, сухожилиях, околосуставных сумках и синовиальных оболочках и активируются механическими воздействиями, температурой или химическими раздражителями. Химический раздражитель-клей в первые 2 сут действует только на уровне эндотелия, на 3–7-е сутки в воспалительный процесс вовлекается медиа с гладкомышечными волокнами. В основе развивающегося болевого синдрома лежит активация С-ноцицепторов в результате химического ожога и сопряженного с ним отека в зоне микроциркуляции мышечных волокон, то есть в связи с прямым воздействием на них. Однако следует учитывать и прямой механизм усиления боли. Активный процесс адгезии способствует деформации и сокращению стенки вены, происходящих именно в первые

3–8-е сут после введения агрессивной клеевой субстанции. Именно это еще более усиливает прямое механическое воздействие на С-ноцицепторы. С целью нивелирования болевого синдрома необходимо дальнейшее детальное пошаговое изучение морфологических изменений в стенке вены, подвергшейся клеевой облитерации.

Наименее оптимистический прогноз эффективности облитерации магистрального ствола БПВ после цианакрилатной облитерации варикозных вен представлен в исследованиях Y.C. Chan et al. В соответствии с данными, полученными этими авторами, частота наличия полной облитерации БПВ после проведения цианакрилатной облитерации в течение 1 нед, 1, 6, 12 и 24 мес составила 97,2, 92,3, 89,2 и 75,7% соответственно. И хотя в своих исследованиях Y.C. Chan et al. не касаются вопроса непосредственно развития рецидива варикозного расширения вен в бассейне облитерированной БПВ, столь значимое увеличение количества случаев реканализации вен после цианакрилатной облитерации авторы связывают напрямую с их диаметром (>8 мм), являющегося основным предиктором в наступлении реканализации уже в краткосрочной перспективе [29].

Согласно исследованиям, проведенным D. Kim et al. в 2019 г., влияние приустьевого диаметра несостоятельной БПВ на частоту развития ее реканализации после цианакрилатной облитерации на протяжении первых 5 см от сафено-фemorального соустья связано с увеличением оставшейся культы неокклюзированной БПВ [30]. По данным Е.И. Мурзиной, проксимальная частичная реканализация ранее облитерированной вены в период от 1 года до 2 лет наблюдалась в 9% случаях [17].

В наших исследованиях полная облитерация целевой БПВ, подвергнутой цианакрилатной облитерации в сроке наблюдения до 1 года с использованием цианакрилатного адгезива «Сульфакрилат», была отмечена в 96% случаях, VenaSeal – в 100%. Клеевая облитерация вен диаметром более 12 мм привела в нашем случае к реканализации вены. Непосредственно анализ влияния диаметра приустьевого отдела БПВ на эффективность цианакрилатной облитерации мы не проводили.

Следует отметить, что во всех выше приведенных исследованиях облитерация варикозно измененных вен осуществлялась цианакрилатными соединениями, синтезированными на основе бутилового эфира цианакриловой кислоты. Между тем дальнейшая перспектива использования цианакрилатных соединений в медицине связана с соединениями, синтезированными на основе не бутилового, а этилового эфира α-цианакриловой кислоты.

Разработанный российский клей «Сульфакрилат» обладает более низкой вязкостью и большей текучестью, приближающейся к текучести воды, точнее «жидкого сиропа». На первый взгляд в результате проявления этого качества стоило ожидать еще большую полимеризационную агрессивность отечественного клея с потенциально уменьшенной адгезивностью, а следо-

вательно, и с возможностью более пролонгированного продвижения в систему глубоких вен с потенциальной эмболизацией. Однако принципиально новая формула «Сульфакрилата» – этилового эфира α -цианакриловой кислоты, в состав которого введены две дополнительные субстанции, увеличивающие адгезивность клеевой композиции, позволила избежать предполагаемых осложнений.

Для введения препарата разработана достаточно простая, специфическая по химическому составу система доставки, практически нейтральная к клеевой субстанции. В связи с этим при соблюдении техники введения препарата мы не столкнулись с проблемой «застывания» клея в системе доставки. Крайне высокие адгезивные свойства клея при его низкой вязкости и эластичности предупреждают проблемы с возможным продвижением клея в систему глубоких вен.

Проведенные нами исследования по применению в качестве окклюзанта варикозных вен нового отечественного клеевого соединения «Сульфакрилат» III поколения, имеющего в своем составе этиловый эфир α -цианакриловой кислоты, продемонстрировали хорошие результаты. Еще одним принципиальным отличием использования, предложенного отечественными уче-

ными цианакрилатного адгезива, становится его биодеградация. Как показали наши исследования, к исходу 6 мес грануляционная ткань заместила практически всю толщу клеевой композиции «Сульфакрилат».

Заключение

Цианакрилатная облитерация отечественным клеем «Сульфакрилат» является безопасной и доступной процедурой. Исследования демонстрируют, что по эффективности облитерации варикозно расширенных магистральных вен российский адгезив не уступает клеевой субстанции VenaSeal. Применение обеих субстанций в равных отношениях сопровождается симптомами флебита. Отмечено, что после цианакрилатной облитерации с использованием обоих адгезивов имеется положительное изменение качества жизни пациентов, а по простоте и доступности выполнения российская клеевая субстанция значительно превышает зарубежный аналог.

Необходима дальнейшая работа, направленная на исследование возможных процессов иммунного ответа, а также механизмов полного нивелирования болевого синдрома после любых цианакрилатных соединений.

Литература/References

1. Management of chronic venous disorders of the lower limbs/ Guidelines according to scientific evidence. Part II. Document developed under the auspices of The European Venous Forum and The International Union of Angiology. *Int Angiol.* 2020; 39 (3): 175–240. doi: 10.23736/S0392-9590.20.04388-6
2. Boersma D, Kornmann VN, van Eekeren RR, et al. Treatment modalities for small saphenous vein insufficiency: systematic review and meta-analysis. *J Endovasc Therapy.* 2016; 23 (1): 199–211. doi: 10.1177/1526602815616375
3. van den Bos R, Arends L, Kockaert M, et al. Endovenous therapies of lower extremity varicosities: a meta-analysis. *J Vasc Surg.* 2009; 49 (1): 230–239. doi: 10.1016/j.jvs.2008.06.030
4. Huisman LC, Bruins RM, van den Berg M, Hissink RJ. Endovenous laser ablation of the small saphenous vein: prospective analysis of 150 patients, a cohort study. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009; 38 (2): 199–202. doi: 10.1016/j.ejvs.2009.04.003
5. Lam YL, De Maeseneer M, Lawson J, et al. Expert review on the VenaSeal system for endovenous cyanoacrylate adhesive ablation of incompetent saphenous trunks in patients with varicose veins. *Expert Review of Medical Devices.* 2017; 14 (10): 755–762. doi: 10.1080/17434440.2017.1378093
6. Srinath SR, Sharma G. Review of non-thermal non-tumescent endovenous ablation using cyanoacrylate. *J Surg.* 2018; 14 (2): 10. doi: 10.7438/1584-9341-14-2-10
7. Parsi K, Roberts S, Kang M, et al. Cyanoacrylate closure for peripheral veins: Consensus document of the Australasian College of Phlebology. *Phlebology.* 2020; 35 (3): 153–175. doi: 10.1177/0268355519864755
8. Proebstle TM, Alm J, Dimitri S, et al. The European multicenter cohort study on cyanoacrylate embolization of refluxing great saphenous veins. *J Vasc Surg Venous Lymph Dis.* 2015; 3 (1): 2–7. doi: 10.1016/j.jvsv.2014.09.001
9. Morrison N, Gibson K, McEnroe S, et al. Randomized trial comparing cyanoacrylate embolization and radiofrequency ablation for incompetent great saphenous veins (VeClose). *J Vasc Surg.* 2015; 61 (4): 985–994. doi: 10.1016/j.jvs.2014.11.071
10. Almeida JJ, Javier J, Bautista ME, et al. Two-year follow-up of first human use of cyanoacrylate adhesive for treatment of saphenous vein incompetence. *Phlebology: J Ven Dis.* 2014; 30 (6): 397–404. doi: 10.1177/0268355514532455
11. Eroglu E, Yasim A, Ari M, Ekerbicer H. Mid-term results in the treatment of varicose veins with N-butyl cyanoacrylate. *Phlebology: J Ven Dis.* 2017; 32 (10): 665–669. doi: 10.1177/0268355517718761
12. Park I, Kim D. Correlation between the immediate remnant stump length and vein diameter after cyanoacrylate closure using the Vena Seal system during treatment of an incompetent great saphenous vein. *Vasc Endovascular Surg.* 2020; 54 (1): 47–50. doi: 10.1177/1538574419879563
13. Gibson K, Morrison N, Kolluri R, et al. Twenty-four month results from a randomized trial of cyanoacrylate closure versus radiofrequency ablation for the treatment of incompetent great saphenous veins. *J Vasc Surg: Venous Lymphat Disord.* 2018; 6 (5): 606–613. doi: 10.1016/j.jvsv.2018.04.009
14. Morrison N, Gibson K, Vasquez M, et al. VeClose trial 12-month outcomes of cyanoacrylate closure versus radiofrequency ablation for incompetent great saphenous veins. *J Vasc Surg: Venous Lymphat Disord.* 2017; 5 (3): 321–330. doi: 10.1016/j.jvsv.2016.12.005
15. Çalık ES, Arslan Ü, Erkut B. Ablation therapy with cyanoacrylate glue and laser for refluxing great saphenous veins – a prospective randomised study. *Vasa.* 2019; 48: 405–412. doi: 10.1024/0301-1526/a000792
16. Шайдаков Е.В., Мельцова А.Ж., Порембская О.Я. и др. Опыт применения цианакрилатного клея при эндоваскулярном лечении варикозной болезни. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2017; 23 (4): 62–67. [Shajdakov EV, Mel'cova AZ, Porembskaya OYa, et al. Experience of using cyanoacrylate glue in endovascular treatment of varicose veins. *Angiol Vasc Surg.* 2017; 23 (4): 62–67. (In Russ.)]
17. Мурзина Е.Л., Лобастов К.В., Барганджия А.Б. и др. Среднесрочные результаты цианакрилатной эмболизации магистральных подкожных вен. *Флебология.* 2020; 14 (4): 311–321. [Murzina EL, Lobastov KV, Bargandzhiya AB, et al. Mid-term results of cyanoacrylate embolization of saphenous veins. *Flebologiya.* 2020; 14 (4): 311–321. (In Russ.)] doi: 10.17116/feb202014041311
18. Санников А.Б., Емельяненко В.М. Цианакрилатные клеевые композиции их применение во флебологии. *Флебология.* 2019; 13 (1): 36–41. [Sannikov AB, Emelianenko VM. Cyanoacrylate glue compositions in phlebology. *Flebologiya.* 2019; 13 (1): 36–41. (In Russ.)] doi: 10.17116/feb20191301136
19. Марченко В.Т., Прутовых Н.Н., Толстиков Г.А., Толстиков А.Г. Медицинский клей «Сульфакрилат». Антибактериальная противомоскательная клеевая композиция: Руководство для применения в хирур-

medi

На правах рекламы

Современные решения для компрессионной терапии венозных язв

circaid juxtacures¹

Регулируемый нерастяжимый компрессионный бандаж (РНКБ)

- Используется на этапе заживления активной венозной язвы
- Создает высокое рабочее давление при относительно низком давлении покоя
- Адаптируется под изменяющийся объем конечности при быстро уменьшающемся отеке
- Легко и быстро накладывается даже поверх повязок и раневых покрытий
- Долгительно поддерживает компрессию на требуемом уровне
- Хорошо переносится и не вызывает неприятных ощущений



mediven ulcer kit²

Обновленный комплект компрессионных гольфов двух видов

- Используется для профилактики рецидива после эпителизации язвы и стабилизации объема конечности
- Круглосуточная градуированная компрессия с дифференцированным подходом:
 - в ночное время – 20 мм рт. ст.
 - в дневное – 40 мм рт. ст. и выше
- Антимикробный эффект по всей длине изделия предупреждает образование характерного неприятного запаха
- Высокая медицинская эффективность, а также удобство и комфорт при использовании обеспечиваются оптимальным давлением каждого гольфа
- Обновленные материалы и новые конструктивные преимущества позволяют еще легче надевать и снимать изделие, не причиняя при этом боли



Правильный выбор компрессионного изделия
обеспечивает эффективное и комфортное лечение

¹ ЦИРКЕЙД ДЖАКСТАКУРЕЗ

² МЕДИВЕН АЛЦЕР КИТ

гических отраслях. Новосибирск: НПФ «Алтай». 2005; 79. [Marchenko VT, Prutov NN, Tolstikov GA, Tolstikov AG. Medicalglue “Sulfacrylate”. Antibacterial anti-inflammatory adhesive composition: a Guide for use in surgical industries. Novosibirsk: NPF «Altay» 2005; 79. (In Russ.)]

20. Марченко В.Т. Морфологические особенности репаративной регенерации органов и тканей при использовании «Сульфакрилата» нового поколения. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2004; 2: 231–236. [Marchenko VT. Morphological features of reparative regeneration of organs and tissues using “Sulfacrylate” of the new generation. Bull Experim Biol Med. 2004; 2: 231–236. (In Russ.)]

21. Санников А.Б., Шайдаков Е.В., Емельяненко В.М., Толстикова Т.Г. Экспериментальное клиническое исследование по использованию отечественного адгезива в облитерации варикозно измененных вен у человека. Стационарозамещающие технологии: Амбулаторная хирургия. 2020; 3–4: 62–72. [Sannikov AB, Shaydakov EV, Emelyanenko VM, Tolsticova TG. Experimental clinical study on the using of adhesive in the obliteration of varicose veins in humans. Stacionarzameshchayuschie tekhnologii: Ambulatornaya khirurgiya. 2020; 3–4: 62–72. (In Russ.)]

22. Санников А.Б., Шайдаков Е.В., Емельяненко В.М., Дроздова И.В. О возможности использования клеевой композиции «Сульфакрилат» для облитерации варикозно измененных вен нижних конечностей. Новости хирургии. 2020; 28 (3): 258–267. [Sannikov AB, Shaydakov EV, Emelyanenko VM, Drozdova IV. On the possibility of using the adhesive composition «Sulfacrylate» for obliteration of varicose veins of the lower extremities. Novosti Khirurgii. 2020; 28 (3): 258–267. (In Russ.)]

23. Almeida JI, Min R, Raabe R, et al. Cyanoacrylate adhesive for the closure of truncalveins: 60-days swine model results. Vasc Endovascular Surg. 2011; 45 (7): 631–635. doi: 10.1177/1538574411413938

24. Min RJ, Almeida JI, McLean D, et al. Novel vein closure procedure using a proprietary cyanoacrylate adhesive: 30-day swine model results. Phlebology: J Ven Dis. 2012; 27 (8): 398–403. doi: 10.1258/phleb.2011.011084

25. Almeida JI, Javier J, Mackay E, et al. First human use of cyanoacrylate adhesive for treatment of saphenous vein incompetence. J Vasc Surg: Venous Lymphat Disord. 2013; 1 (2): 174–180. doi: 10.1016/j.jvsv.2012.09.010

26. Proebstle TM, Alm J, Dimitri S, et al. Twelve-month follow-up of the European Multicenter Study on cyanoacrylate embolization of incompetent great saphenous veins. J Vasc Surg: Venous Lymphat Disord. 2014; 2 (1): 105–106. doi: 10.1016/j.jvsv.2013.10.009

27. Gibson K, Ferris B. Cyanoacrylate closure of incompetent great, small and accessory saphenous veins without the use of post-procedure compression: initial outcomes of a post-market evolution of the VenaSeal System (the WAVES Study). Vascular. 2017; 25 (2): 149–156. doi: 10.1177/1708538116651014

28. Bozhurt AK, Yilmaz MF. A prospective comparison of a new cyanoacrylate glue and laser ablation for the treatment of venous insufficiency. Phlebology: J Ven Dis. 2016; 31 (1): 106–113. doi: 10.1177/0268355516632652

29. Chan YC, Law Y, Cheung GC, Cheng SW. Predictors of recanalization for incompetent great saphenous veins treated with cyanoacrylate glue. J Vasc Interv Radiol. 2017; 28 (5): 665–671. doi: 10.1016/j.jvir.2017.01.011

30. Kim D, Joh JH, Park I. Effect of saphenous vein diameter and reflux time on stump length after cyanoacrylate closure. Exp Ther Med. 2019; 18 (3): 1845–1849. doi: 10.3892/etm.2019.7758