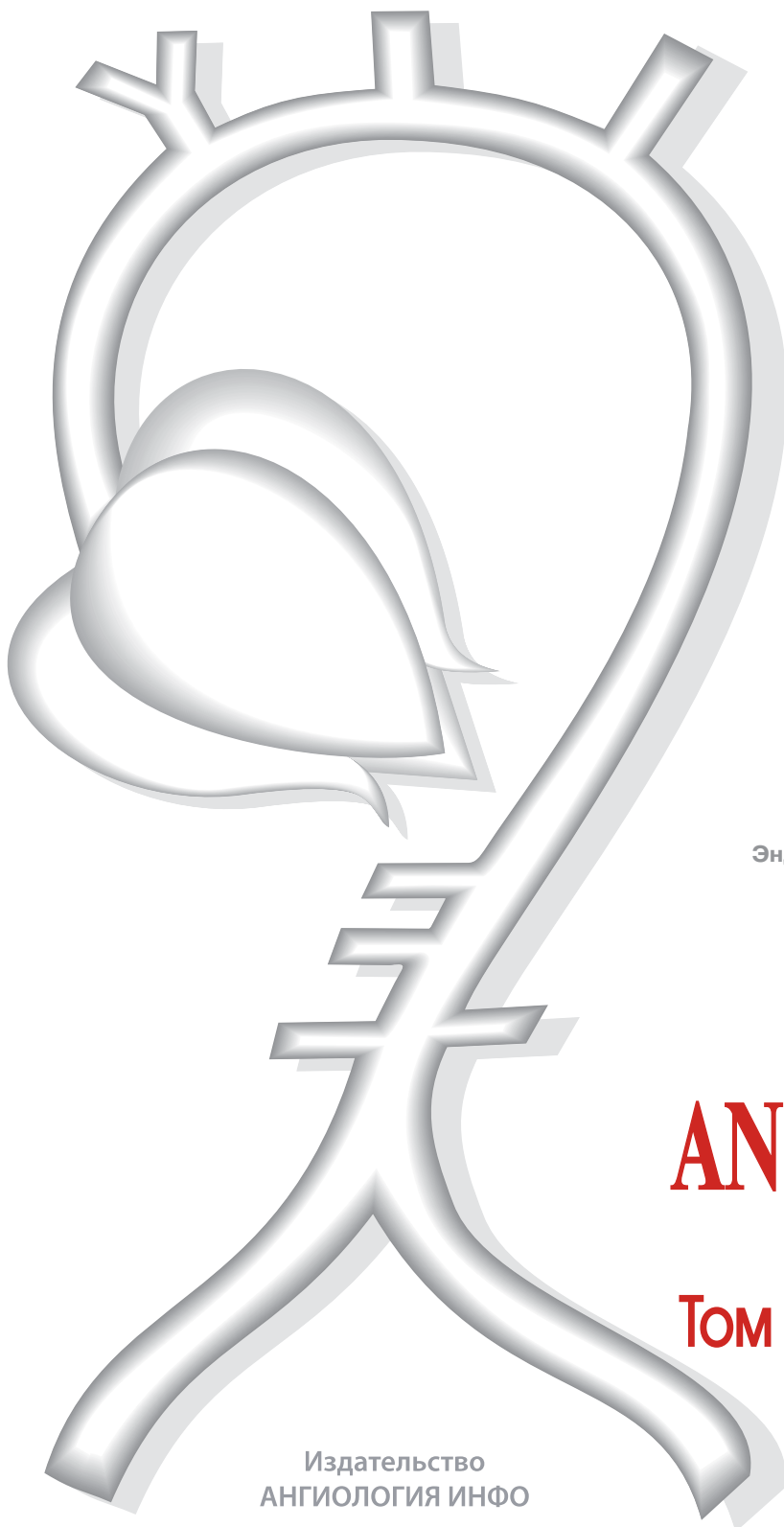


АНГИОЛОГИЯ И СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ



В этом номере

АНГИОЛОГУ

Антикоагулянтная терапия при венозном тромбозе

Лечение ницгерголином при поражении артерий нижних конечностей

ЛУЧЕВОМУ ДИАГНОСТУ

Выбор тактики лечения на основе эпиаортального сканирования

ИНТЕРВЕНЦИОННОМУ РАДИОЛОГУ

Интервенции при остром тромбозе артерий голени

Эндovasкулярное лечение больного с посттромботической болезнью и обструкцией кава-фильтра

ФЛЕБОЛОГУ

Лечение тромбоза глубоких вен у новорожденных

Сулодексид в лечении ХВН

ХИРУРГУ

Операция шунтирования в 3 сегменте позвоночной артерии

Открытые и эндovasкулярные операции на внутренней сонной артерии

Эндопротезирование грудного отдела аорты

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Компрессионный трикотаж в лечении ХЗВ

ANGIOLOGY AND VASCULAR SURGERY

Том 23

3'2017

ХРОНИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ВЕН: ФУНКЦИЯ КЛАПАНОВ И ЛЕЙКОЦИТАРНО-ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ, ВОЗМОЖНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ

САПЕЛКИН С.В., ТИМИНА И.Е., ДУДАРЕВА А.С.

Институт хирургии им. А.В. Вишневского Минздрава РФ, Москва, Россия

В обзоре приводятся данные, освещающие патогенез хронических заболеваний вен с позиций макрогемодинамических (функция венозных клапанов) и микроциркуляторных нарушений. Представлены подтверждения взаимосвязи между двумя важными механизмами, приведены литературные данные о роли венозных микроклапанных структур, возможных гемодинамических нарушениях при функциональной венозной недостаточности. Приводятся обоснования в подтверждение теории лейкоцитарно-эндотелиального взаимодействия, являющейся основой в современном понимании патогенеза хронических заболеваний вен. Освещена роль веноактивных препаратов при консервативном лечении больных с хроническими заболеваниями вен, затронуты актуальные и перспективные вопросы этого направления.

Ключевые слова: хронические заболевания вен, патогенез, лейкоцитарно-эндотелиальное взаимодействие, консервативное лечение, фармакотерапия.

ВВЕДЕНИЕ

Патогенез хронических заболеваний вен (ХЗВ) весьма многопланов, единой трактовки многих патологических изменений до сих пор нет. Это относится как к макрогемодинамическим, так и микроциркуляторным изменениям. Даже при первичных формах ХЗВ патологические изменения носят разноплановый и часто разнонаправленный характер. В литературе представлен целый ряд патогенетически значимых факторов, играющих определенную роль в развитии данной патологии. При этом их значимость и приоритетность оцениваются неоднозначно.

Несмотря на определенные разногласия в оценке пусковых механизмов развития варикозной болезни нижних конечностей (ВБНК), большинство исследователей в настоящее время являются сторонниками полиэтиологической теории заболевания. Патогенез ВБНК сложен, многогранен, неоднозначная оценка дается исследователями и роли пусковых механизмов развития нарушений венозного оттока, а также последовательности возникновения патофизиологических изменений, приводящих к формированию хронической венозной недостаточности (ХВН).

Результаты проведенных исследований позволили приблизиться к пониманию основных патогенетических механизмов, задействованных в возникновении ХЗВ и прогрессировании ХВН [1].

Генетический базис для варикозной трансформации признается на сегодняшний день значимым, но не до конца изученным фактором. Очевидно, что важную роль играют определенные генные мутации, которые выступают в качестве неустраняемого фактора риска ХЗВ [2]. Многочисленные события, происходящие в процессе формирования и манифестации ХЗВ, можно разделить на две большие группы: хроническое воспаление и изменение венозного оттока.

ВЕНОЗНЫЙ ПОТОК И ФУНКЦИЯ КЛАПАНОВ

В настоящее время точно неизвестны все механизмы, вызывающие воспаление в венозной стенке и клапанах. Но важную роль в этом процессе играют гемодинамические характеристики кровотока [3]. На венозные клапаны и стенки воздействует множество сил, связанных с потоком крови, из них наиболее важной является касательное напряжение («напряжение сдвига», «сила сдвига»).

Сами венозные клапаны не стоит рассматривать как пассивные мембранные структуры, которые просто открывают и закрывают просвет сосуда. С появлением в практике метода ультразвукового исследования в В-режиме с высокой степенью разрешения стало возможным непосредственно визуализировать венозные клапаны и поток крови в их проекции.

В работах Lurie F., et al. предложена оригинальная

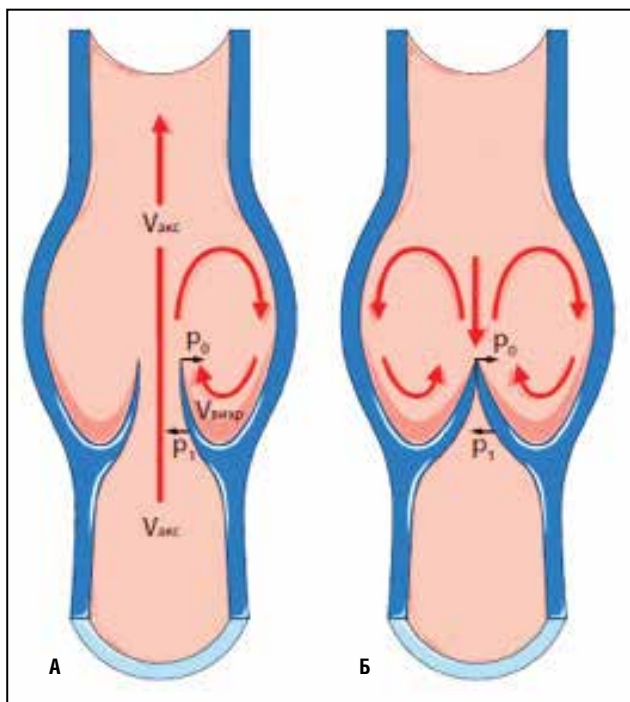


Рис. Силы, действующие на створки венозного клапана при их открытом (а) и закрытом (б) положении: а – P_1 – давление на внутренней поверхности клапана за счет воздействия вихревого потока в клапанном кармане со скоростью $V_{вихр}$; P_0 – внутрипросветное давление на створки за счет воздействия аксиального потока со скоростью $V_{акс}$; б – закрытие створок венозного клапана: давление P_1 превышает давление P_0 .

концепция механизма закрытия венозного клапана и его роли в кровообращении [4]. Эта теория, несмотря на определенную «степень механистичности», является базисом для понимания природы функционирования венозных клапанов для большинства исследователей.

По теории Lurie F. пульсирующий венозный поток в норме разделен на проксимально направленный поток и вихревой поток за створками венозного клапана. Вихревое движение (является основой для феномена спонтанного эхо-контрастирования) создается за счет наличия легко растяжимой стенки венозного синуса и малой растяжимости клапанных створок при индивидуальной их геометрии. Пульсирующий характер тока крови в проекции клапанного синуса с изменением показателей давления создает условия для формирования вихревого потока за створками (рис., а).

Вертикальное вихревое движение препятствует стазу в синусе и обеспечивает воздействие касательного напряжения на все поверхности клапана. Клапан закрывается, когда давление, вызванное вихревым воздействием, превышает давление в просветной части створки клапана за счет проксимально направленной струи (рис., б).

Сокращения мышц, увеличивающие скорость потока, уменьшают давление в просветной части

створок клапана и вызывают закрытие клапана. Этим фактом объясняется наличие минимального рефлюкса (время закрытия клапана), при этом поверхность эндотелия в целом не подвергается воздействию ретроградного тока крови.

Венозные синусы и створки нормально функционирующего клапана в этой модели представляют собой самоподдерживающийся механизм. Вихревой поток в карман синуса, занимающий центральное место в цикле работы клапана, обеспечивает достаточную оксигенацию клапанных карманов и препятствует образованию тромбов.

Длительный застой венозной крови приводит к растяжению стенки сосуда и деформации створок клапанов. Ретроградный кровоток снижает тангенциальное напряжение венозной стенки. Даже в отсутствии рефлюкса венозный стаз вызывает формирование на поверхности эндотелия зон с низкой или нулевой силой сдвига, что в свою очередь приводит к структурным изменениям венозной стенки. Вышеописанные механизмы функционирования венозного клапана согласуются с теорией лейкоцитарно-эндотелиального взаимодействия и косвенно могут подтверждать существование асептического воспаления в венозной стенке и клапанных структурах.

Воспаление может нарушать нормальное функционирование клапанного механизма, что подтверждается фактом инфильтрации функционально недостаточных клапанов большой подкожной вены моноцитами уже на ранних стадиях варикозной болезни. Наряду с этим, в анализах крови из вен конечностей обнаруживают свободные радикалы и активированные лейкоциты, количество которых прямо сопряжено со стадией заболевания [1, 5]. Поэтому возможности того или иного метода консервативного лечения ХЗВ напрямую связаны с возможностью купирования вышеописанного веноспецифического воспаления.

ВЕНОЗНЫЕ КЛАПАНЫ В ВЕНАХ МАЛОГО ДИАМЕТРА

Особое значение в исследованиях отдается изучению роли микроклапанных структур, которые препятствуют току крови обратно в капиллярное русло [6]. При этом считалось, что в венах малого калибра (диаметр менее 2 мм) клапаны отсутствуют. Микроклапаны при наличии картины ХВН выглядят растянутыми и несостоятельными, в результате чего возникает ретроградный кровоток от крупных вен к капиллярной сети кожи. Подобные дегенеративные изменения в венах очень малого диаметра в коже могут быть связаны с возникновением телеангиэктазий и ретикулярных вен на нижних конечностях [6, 7]. При этом вклад в тяжелое поражение кожи при

венозной недостаточности вносит недостаточность как крупных магистральных, так и мелких внутрикожных вен на уровне микроклапанов. Описанные данные позволяют логично объединять патофизиологические изменения при ХЗВ на уровне вен разного калибра и дают основу для разработки таргетной терапии с созданием фармакологических методов лечения с воздействием и на клапанные структуры.

РАССТРОЙСТВА МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ

Изменения макрогемодинамики при ХЗВ напрямую связаны с изменениями, наблюдающимися в микроциркуляторном русле. В первую очередь это проявляется ростом гидростатического давления в капиллярах и усилением транскапиллярной фильтрации, что вносит определенный вклад в возникновение интерстициального отека [8]. Замедление капиллярного кровотока при ХЗВ создает непосредственные условия для адгезии лейкоцитов к эндотелию капилляров и запуску воспалительной реакции. Дисфункция эндотелия при этом воспалении характеризуется увеличением расстояния между эндотелиальными клетками. В данный механизм вовлечены фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF), синтез оксида азота (NO-синтаза), а также сокращение актиновых и миозиновых филаментов эндотелиальных клеток.

Повышение капиллярной проницаемости способствует экстравазации форменных элементов крови, что приводит к их переходу в интерстициальное пространство и формированию отека. Набухшие эндотелиальные клетки с увеличенными межэндотелиальными промежутками нарушают геометрию капилляров, что еще в большей степени приводит к увеличению проницаемости эндотелия, экстравазации плазмы, эритроцитов и фибриногена. Уменьшение плотности капилляров ведет к метаболическим нарушениям и может вызвать трофические расстройства и появление язвенных дефектов на коже нижних конечностей.

Механизму «лейкоцитарной агрессии» при этом придается особое внимание. Под воздействием венозного стаза происходит активация лейкоцитов в посткапиллярных венулах, их фиксация к эндотелиоцитам и выход в паравазальное пространство [9]. Это подтверждается иммунохимическими и ультраструктурными исследованиями, а также увеличением уровня активатора плазминогена в плазме. Следующим этапом является развитие фибросклероза под контролем трансформирующего фактора роста- $\beta 1$ — хорошо известного стимулятора фиброза. Активированные лейкоциты, выходя в окружающие ткани, стимулируют синтез фибробластами компонентов соединительной ткани. Их количество (относительно эритроцитов) в венозном русле

пораженной конечности значительно выше, чем в контралатеральной.

ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ И ВЕНОЗНАЯ БОЛЬ

Нарушение потоков венозной крови и хроническое воспаление в венозной стенке — взаимосвязанные феномены. Медиаторы, высвобождаемые в результате нарушения кровотока и последующего воспаления, играют важную роль в возникновении венозной боли. Провоспалительные медиаторы, высвобождаемые локально в результате гемодинамических сдвигов и гипоксии, могут активировать ноцицепторы, расположенные в венозной стенке между эндотелием и гладкомышечными клетками средней оболочки в тесной связи с микроциркуляторным руслом. Отсутствие строгой корреляции боли с объективными показателями ремоделирования варикозной вены, несостоятельными венозными клапанами и воспалением свидетельствует о том, что местом первичной активации венозных и/или перивенозных ноцицепторов могут быть не только крупные вены. В этом отношении вполне правдоподобной представляется гипотеза о локальной активации ноцицепторов в венулах в микроциркуляторном русле, где контакты между нервными окончаниями, артериолами и капиллярами более тесные, чем на уровне сосудов крупного и среднего калибра [10]. Отек, являющийся прямым следствием нарушения гемодинамики, также может вызывать боль за счет давления, оказываемого на нервные окончания.

ВОЗМОЖНЫЕ ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ВЕНОЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Пациенты с веноспецифическими венозными симптомами, у которых при помощи современных дополнительных методов исследования не обнаруживаются клинических признаков, анатомических нарушений или физиологических расстройств, отраженных в классификации CEAP, относятся к классу C0s, Eп; An, Pn. Интерес к такой категории пациентов в последнее время возрастает: по результатам международной исследовательской программы Vein Consult Program к классу C0s отнесены 20% прошедших скрининг пациентов [11]. Связь этих симптомов с другими возможными расстройствами должна быть исключена после тщательного обследования. В настоящее время основными лечебными рекомендациями в лечении пациентов с классом C0s являются фармакотерапия и компрессия, хотя четкие доказательства этих лечебных опций по классу C0s в настоящее время отсутствуют.

Очень интересным и важным является изучение вопроса, может ли патология микроклапанов быть

ответственной за веноспецифичные симптомы, наблюдающиеся на раннем этапе прогрессирования ХЗВ, особенно у пациентов с классом C0s. Дегенеративные изменения и некомпетентность клапанов микровен могут привести к рефлюксу по микро-венной сети. Существуют теории о взаимосвязи данных рефлюксов с транзиторными рефлюксами по магистральным венам [12]. Но для выстраивания логической цепочки взаимосвязи C0s-C1 с последующими классами ХЗВ имеющихся пока данных недостаточно.

ПАТОГЕНЕЗ ТРОФИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ ПРИ ХЗВ

Конечной мишенью при вышеописанных гемодинамических нарушениях при ХЗВ являются кожные капилляры. Клинические проявления повреждения кожных капилляров включают пигментацию, венозную экзему, липодерматосклероз, белую атрофию кожи и, на поздних стадиях — венозную трофическую язву. Согласно теории «захвата лейкоцитов» начальным этапом повреждения кожи является экстравазация макромолекул (фибриноген и α -макроглобулин) и эритроцитов в интерстиций дермы. Продукты распада эритроцитов и вышедший из сосудов интерстициальный белок являются мощными хемоаттрактантами и генерируют начальный воспалительный сигнал, приводящий к вовлечению в этот процесс лейкоцитов и их миграции в дерму [13, 14].

На первом этапе развивается липодерматосклероз, при котором на фоне сохраненной архитектуры мягких тканей микроскопически определяется увеличение площади капиллярного русла не за счет возрастания их абсолютного числа, а в результате их удлинения и извитости. Микроскопически это инфильтрация сосочкового слоя кожи моноцитами, макрофагами, соединительнотканью протеинами и фибрином, который концентрируется вокруг капилляров в виде «манжетки». В небольших количествах обнаруживают Т-лимфоциты и молекулы межклеточной адгезии-1 (ICAM-1). В этой стадии начинает вырабатываться сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), который приводит к увеличению проницаемости капилляров и неоваскуляризации.

Патологические изменения, возникающие во время миграции лейкоцитов, и конечные продукты распада приводят к дерматофиброзу. Одним из патологических событий является увеличение концентрации трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), высвобождаемого макрофагами и тучными клетками, либо индуцированного фибробластами кожи. Увеличение концентрации TGF- $\beta 1$ приводит к повышенному синтезу коллагена и неблагоприятно влияет на матриксные металлопроте-

иназы (MMPs), а также на их тканевые ингибиторы (TIMPs) [15]. Дисбаланс концентрации MMPs и их регуляции может вызвать изъязвление либо внести вклад в образование венозной трофической язвы. Каскад воспалительных событий приводит к кожным изменениям, включающим гиперпигментацию в результате отложения гемосидерина и экзематозный дерматит. Может развиваться фиброз кожи и подкожной клетчатки (липодерматосклероз), повышается риск развития целлюлита и изъязвления.

Высокий уровень MMP обнаруживается и в экссудате из активных язв. Неконтролируемая активность MMP при ХЗВ приводит к разрушению внеклеточного матрикса и образованию венозных язв, а также препятствует их заживлению [3, 5].

РОЛЬ ФАРМАКОТЕРАПИИ В КОРРЕКЦИИ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫХ РАССТРОЙСТВ

Научные достижения привели к пониманию важности воспалительных процессов в патогенезе ХЗВ, в клапанах и стенках вен любого размера, а также в коже, итогом которых являются варикозная трансформация вен и трофические расстройства.

Современные представления о патофизиологических механизмах позволяют выделить потенциальные терапевтические мишени, которые могут быть эффективными не только в уменьшении или устранении симптомов и признаков ХЗВ, но и в замедлении их прогрессирования [16, 17].

Медикаментозное лечение с целью подавления воспаления является наиболее многообещающим в плане профилактики осложнений заболевания. Доступные в настоящее время лекарственные средства, в частности, веноактивные препараты (ВАП), способны подавить различные компоненты воспалительного каскада, в частности, лейкоцитарно-эндотелиальное взаимодействие [18].

Большинство ВАП повышают венозный тонус путем механизма, связанного с норадреналиновым путем. Детралекс (микронизированная очищенная флавоноидная фракция, МОФФ) продлевает норадренергическую активность, гидроксизилрутозиды действуют путем подавления инактивации норадреналина, а экстракты иглицы являются агонистами венозных $\alpha 1$ -адренергических рецепторов. На животных моделях ишемии/реперфузии МОФФ уменьшает высвобождение воспалительных медиаторов, таких как свободные радикалы кислорода, простагландины и тромбоксан, блокируя тем самым воспалительные взаимодействия как в толще самой венозной стенки, так и за ее пределами.

В работе Pietrzuska A., et al. (2015) продемонстрирована способность МОФФ эффективно снижать уровни эндотелина-1 (ЭТ-1) и фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) у пациенток с варикозной

болезнью, что показывает положительное влияние препарата на регуляцию окислительного стресса, коррекцию наблюдающегося при ХЗВ дисбаланса антиоксидантной системы, а также протекцию эндотелиальных клеток [19]. В качестве одного из возможных объяснений защитного механизма МОФФ может служить дозозависимое уменьшение содержания пероксида водорода, высвобождаемого из активированных лейкоцитов.

Также ВАП повышают резистентность капилляров и уменьшают трансапикалярную фильтрацию. Данные эффекты наблюдаются при назначении МОФФ, рутозидов, эсцина, экстрактов иглицы, проантоцианидинов и добезилата кальция. Защитное действие МОФФ на капилляры может быть связано с подавлением адгезии лейкоцитов к капиллярам [20, 21].

Многочисленные фармакологические исследования *in vivo* показали, что ВАП увеличивают резистентность капилляров и уменьшают фильтрацию через стенку капилляров, что приводит к уменьшению капиллярной проницаемости. Противоотечный эффект продемонстрирован для МОФФ, рутозидов, экстракта семян конского каштана, кальция добезилата и проантоцианидинов [22]. Оценка основывалась на объективных методах (измерение окружности нижней конечности, тензометрическая плетизмография и метод с вытеснением воды) [23]. Противоотечная эффективность таких препаратов была подтверждена данными мета-анализов. Результаты Кохрановского мета-анализа основных ВАП позволили установить значимые терапевтические эффекты фармакотерапии в уменьшении отека по сравнению с плацебо, при этом какой-либо неоднородности между исследованиями не было (относительный риск [ОР] 0,72; 95% доверительный интервал [ДИ]: 0,65–0,81) [24].

В мета-анализе Allaert F.A. проанализированы данные для оценки эффективности МОФФ, гидроксиэтилрутозида, экстракта иглицы и диосмина в уменьшении отека. Окружность лодыжки при приеме МОФФ в среднем уменьшилась на $0,80 \pm 0,53$ см, при приеме экстракта иглицы – на $0,58 \pm 0,47$ см, гидроксиэтилрутозидов – на $0,58 \pm 0,31$ см, диосмина – на $0,20 \pm 0,5$ см, при приеме плацебо – на $0,11 \pm 0,42$ см. Результаты сравнения эффективности МОФФ, экстракта иглицы и гидроксиэтилрутозида в уменьшении отека голени были в пользу МОФФ ($p < 0,0001$) [25].

В экспериментальных исследованиях МОФФ улучшила микрососудистую реактивность и плотность функционирующих капилляров (число капилляров с потоком эритроцитов на единицу объема ткани) после ишемии и реперфузии. Кроме того, МОФФ привела к достоверному дозозависимому

уменьшению повышенной проницаемости, при этом немикронизированная форма диосмина была значительно менее эффективной в данном отношении. Высокая эффективность МОФФ в уменьшении проницаемости капилляров объясняется синергетическим действием всех входящих в его состав флавоноидных компонентов (диосмин, диосметин, гесперидин, линарин и изорхоифолин) [26–28].

По результатам 5 рандомизированных контролируемых исследований и мета-анализа данных 723 пациентов, отнесенных к классу С6 по классификации CEAP, были получены доказательства, что МОФФ эффективна и в заживлении венозных трофических язв, если ее назначают в качестве дополнения к компрессионной терапии и адекватной локальной терапии, особенно если язвы большие (по площади >5 см²) и/или незаживающие (давность >6 месяцев) [29].

ГЕМОРЕОЛОГИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА

Повышение вязкости крови – неотъемлемая часть патогенеза ХЗВ, связанная с уменьшением объема плазмы и увеличением содержания фибриногена вследствие воспаления. Наличие крупных агрегатов эритроцитов в просвете венул уменьшает кровоток и ухудшает доставку кислорода от эритроцитов к тканям. По мере нарастания тяжести заболевания способность эритроцитов к агрегации и вязкость крови увеличиваются. И хотя вазоактивные ВАП имеют ограниченный потенциал воздействия на гемореологические показатели, некоторые из них уменьшают агрегацию эритроцитов (Гинкго билоба) или уменьшают вязкость крови (МОФФ, кальция добезилат) [22]. Данные эффекты не являются основными для ВАП, но заслуживают упоминания.

ВЕНОСПЕЦИФИЧЕСКОЕ ВОСПАЛЕНИЕ И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Несмотря на лидирующие позиции компрессии при консервативном лечении ХЗВ, значимую роль играет и фармакотерапия. Наибольшая доказательная база в этом направлении имеется для МОФФ. В экспериментах на крысах с созданием модели острой формы венозной гипертензии (функциональная артериовенозная фистула) постоянное воздействие высокого давления (свыше 90 мм рт. ст.) на венозный клапан приводило к его деструкции в течение 4–6 недель. При этом была зафиксирована инфильтрация гранулоцитами как венозной стенки, так и клапанных структур, что подтверждает общность патофизиологических механизмов в прогрессировании ХЗВ. При назначении МОФФ через 3 недели было выявлено меньшее укорочение высоты клапанов в венах, находившихся под давле-

нием, и заметное снижение скорости ретроградного кровотока. Применение МОФФ вело к уменьшению инфильтрации поврежденных клапанов гранулоцитами, подавлению экспрессии молекул адгезии эндотелиальных клеток Р-селектина и молекулы межклеточной адгезии 1 типа (ICAM-1), уменьшению инфильтрации лейкоцитами и снижению в дозозависимой форме уровня апоптоза клеток в клапанах. Одновременно с этим наблюдалось уменьшение опосредованного лейкоцитами воспаления клапанов. Полученные результаты подтверждают тот факт, что в модели венозной гипертензии МОФФ уменьшает выраженность повреждений клапанов и, соответственно, предотвращает последующие гемодинамические нарушения. Непрямой механизм действия МОФФ может реализовываться и через защиту клапанов, что позволяет улучшить или восстановить нормальный кровоток и обеспечивает лучшую оксигенацию клапанных карманов [30, 31].

Для других представителей ВАП подобный механизм ослабления лейкоцитарно-эндотелиального взаимодействия *in vivo* не является доказанным.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ ПРИ ХЗВ – НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ И НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ

Роль фармакотерапии как возможного средства влияния, а может и предотвращения (?) естественного течения ХЗВ, продолжает активно обсуждаться. Научные достижения привели к пониманию важности в патогенезе венозного ремоделирования хронических воспалительных процессов в клапанах и стенках вен любого размера, а также в коже, итогом которых являются варикозная трансформация вен, болезнь и трофические расстройства (С2–С6).

На современном этапе науки у нас еще недостаточно данных о роли ВАП в предотвращении естественного течения ХЗВ, соответственно, эффективность данной группы препаратов в профилактике будущих осложнений находится пока под определенным сомнением [32].

В действующих на настоящий момент клинических рекомендациях по лечению ХЗВ нижних конечностей в соответствие со степенью рекомендаций и уровнем доказательности в отношении флеботропных препаратов и влиянием на венозные симптомы МОФФ получила уровень доказательности 1А. За ним следует кальция добезилат (уровень 2А), экстракты эсцина и семян конского каштана (уровень 2В) [22]. Также ВАП доказали свою эффективность в той или иной степени в уменьшении отека нижних конечностей.

Весьма важными для нас являются полученные данные о возможности периперационного приме-

нения ВАП. У пациентов с ХЗВ флеботропные препараты можно использовать в сочетании с открытым хирургическим вмешательством, эндовенозными процедурами, такими как стентирование, термическая или химическая абляция подкожной вены, компрессионной терапией или их сочетанием [33].

Возникновение специфических осложнений склеротерапии (локальный отек, крапивница, гиперпигментация, возвратные телеангиэктазии) обусловлено развитием воспалительной реакцией с лейкоцитарно-эндотелиальным взаимодействием вследствие химического ожога эндотелия. Этот тезис полностью подтверждается определяемым при этом повышением уровня провоспалительных цитокинов (VEGF, TNF, гистамин, интерлейкин-1, С-реактивный белок) в области вмешательства. Как препарат с доказанным механизмом по подавлению лейкоцитарно-эндотелиального взаимодействия, МОФФ обладает возможностью значимо снижать уровень вышеуказанных провоспалительных цитокинов. Результаты ряда исследований свидетельствуют, что при применении МОФФ по сравнению с контрольной группой значимо снижается частота развития экхимозов, гиперпигментаций и неососудов, а также флебитов, что в конечном итоге не может не сказываться на косметических результатах лечения [34, 35].

На основании анализа вышеупомянутых исследований в Российских рекомендациях по диагностике и лечению ХЗВ (2013) подчеркивается важность периперационного назначения флеботоников в процессе проведения хирургических вмешательств по поводу варикозной болезни, а также флебосклерозирующего лечения [36]. При этом МОФФ является единственным препаратом, снижающим частоту нежелательных побочных явлений при открытых и эндоваскулярных вмешательствах при ХЗВ. Дальнейшее изучение возможностей периперационного применения ВАП в настоящее время является важной прерогативой клинических исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время ХВН можно рассматривать как относительно самостоятельное патологическое состояние, основной причиной которого является инициированный венозным стазом каскад патологических изменений на молекулярном, клеточном и тканевом уровнях. Принимая во внимание гемодинамическую теорию функционирования венозного клапана, становится более понятной теория «веноспецифического воспаления», основой для которого служит лейкоцитарная агрессия.

Поиск универсального средства для борьбы с этим феноменом является определенной утопией, однако роль вазоактивных препаратов здесь достаточно значима. Применение препаратов этой группы

в реальной флебологической практике наряду с компрессией является основной опцией консервативной стратегии лечения ХЗВ и ХВН.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. **Богачев В.Ю., Голованова О.В., Сергеева Н.А., Кузнецов А.Н.** Об участии лейкоцитов в патогенезе первичных форм хронических заболеваний вен. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2011; 17: 2: 71–75.
2. **Kostas T.I., Ioannou C.V., Drygiannakis I., et al.** Chronic venous disease progression and modification of predisposing factors. *J. Vasc. Surg.* 2010; 51: 900–907.
3. **Bergan J.J., Pascarella L., Schmid-Schonbein G.** Pathogenesis of primary chronic venous disease: insights from animal models of venous hypertension. *J. Vasc. Surg.* 2008; 47: 183–192.
4. **Lurie F., Kistner R.L., Eklof B., Kessler D.** Mechanism of venous valve closure and role of the valve in circulation: a new concept. *J. Vasc. Surg.* 2003; 38: 5: 955–961.
5. **Bergan J.J.** Molecular mechanisms in CVI. *Ann. Vasc. Surg.* 2007. V. 21: 260–266.
6. **Phillips M.N., Jones G.T., van Rij A.M., Zhang M.** Micro-venous valves in the superficial veins of the human lower limb. *Clin. Anat.* 2004; 17: 1: 55–60.
7. **Caggiati A., Phillips M., Lametschwandner A., Allegra C.** Valves in small veins and venules. *Eur. J. Endovasc. Surg.* 2006; 32: 4: 447–452.
8. **Virgini-Magalhaes C.E., Porto C.L., Fernandes F.F., et al.** Use of microcirculatory parameters to evaluate chronic venous insufficiency. *J. Vasc. Surg.* 2006; 43: 5: 1037–1044.
9. **Bumand K.G., Whimster I., Naidoo A., Browne N.L.** Pericapillary fibrin in the ulcer-bearing skin of the leg: the cause of lipodermatosclerosis and venous ulceration. *Br. Med. J.* 1982; 285: 6348: 1071–1072.
10. **Danziger N.** Pathophysiology of pain in venous disease. *J. Mai. Vasc.* 2007; 32: 1: 1–7.
11. **Rabe E., Guex J.J., Puskas A. and VCP coordinators.** Epidemiology of chronic venous disorders in geographically diverse populations: results from the Vein Consult Program. *Int. Angiol.* 2012; 31: 26: 105–115.
12. **Цуканов Ю.Т., Николайчук А.И.** Транзиторный (вечерний) рефлюкс у больных с внутрикожным варикозом и его медикаментозная коррекция. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2016; 22: 2: 110–115.
13. **Nicolaides A., Hussein M.K., Szendro G., et al.** The relation of venous ulceration with ambulatory venous pressure measurements. *J. Vasc. Surg.* 1993; 17: 2: 414–419.
14. **Coleridge-Smith P., Lok C., Ramelet A.A.** Venous leg ulcer: a meta-analysis of adjunctive therapy with micronized purified flavonoid fraction. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2005; 30: 2: 198–208.
15. **Камаев А.А., Калинин П.Е., Сучков И.А., Пшениников А.С.** Влияние уровня магния на концентрацию матриксных металлопротеиназ у пациентов с варикозной болезнью. *Флебология*. 2016; 10: 4: 171–175.
16. **Raffetto J.D., Khalil R.A.** Mechanisms of varicose vein formation: valve dysfunction and wall dilation. *Phlebology*. 2008; 23: 2: 85–98.
17. **Rizzi A., Quaglio D., Vasquez G., et al.** Effects of vasoactive agents in healthy and diseased human saphenous veins. *J. Vasc. Surg.* 1998; 28: 855–861.
18. **Калинин П.Е., Сучков И.А., Пшениников А.С., Мжаванадзе Н.Д.** Возможности фармакопротекции хронической венозной недостаточности препаратами диосмина с позиции функционального состояния эндотелия. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2015; 21; 3: 91–96.
19. **Pietrzycka A., Kozka M., Urbanek T., et al.** Effect of micronized purified flavonoid fraction therapy on endothelin-1 and TNF- α levels in relation to antioxidant enzyme balance in the peripheral blood of women with varicose veins. *Current. Vascular. Pharmacology*. 2015; 13: 1–8.
20. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines according to scientific evidence. *Int. Angiology*. 2014; 33: 2: 1–208.
21. **Pascarella L.** Essentials of Daflon 500 mg: from early valve protection to long-term benefits in the management of chronic venous disease. *Curr. Pharmaceutic. Des.* 2007; 13: 4: 431–444.
22. **Perrin M., Ramelet A.A.** Pharmacological treatment of primary chronic venous disease: rationale, results and unanswered questions. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2011; 41: 1: 117–125.
23. **Blume J., Langenbahn H., de Champvallins M.** Quantification of oedema using the volumeter technique: therapeutic application of Daflon[®] 500 mg in chronic venous insufficiency. *Phlebology*. 1992; 7: 37–40.
24. **Martinez M.J., Bonfill X., Moreno R.M., et al.** Phlebotonics for venous insufficiency. *Cochrane. Database. Syst. Rev.* 2005; CD003229.
25. **Allaert F.A.** Meta-analysis of the impact of the principal venoactive drugs agents on malleolar venous edema. *Int. Angiol.* 2012; 31: 4: 310–315.
26. **Paysant J., Sansilvestri-Morel P., Bouskela E., Verbeuren T.J.** Different flavonoids present in the micronized purified flavonoid fraction (Daflon[®] 500 mg) contribute to its anti-hyperpermeability effect in the hamster cheek pouch microcirculation. *Int. Angiol.* 2008; 27: 81–85.
27. **Ibegbuna V., Nicolaides A.N., Sowade O., et al.** Venous elasticity after treatment with Daflon 500 mg. *Angiology*. 1997; 48: 45–49.
28. **Lyseng-Williamson A., Perry C.M.** Micronised purified flavonoid fraction. A review of its use in chronic venous insufficiency, venous ulcers and hemorrhoids. *Drugs*. 2003; 63: 71–100.
29. **Coleridge-Smith P., Lok C., Ramelet A.-A.** Venous leg ulcer: a meta-analysis of adjunctive therapy with mi-

- cronized purified flavonoid fraction. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2005; 30: 198–208.
30. **Pascarella L., Lulic D., Penn A.H., et al.** Mechanisms in experimental venous valve failure and their modification by Daflon 500 mg. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2008; 35: 102–110.
31. **Bouskela E., Cyrino F.Z., Lerond L.** Effects of oral administration of different doses of purified micronized flavonoid fraction on microvascular reactivity after ischaemia/reperfusion in the hamster cheek pouch. *Br. J. Pharmacol.* 1997; 122: 8: 1611–1616.
32. **Lee B.B., Nicolaidis A.N., Myers K., et al.** Venous hemodynamic changes in lower limb venous disease: the UIP consensus according to scientific evidence. *International Angiology.* 2016; 35: 3: 236–352.
33. **Pitsch F.** Benefit of Daflon 500 mg in combination with sclerotherapy of telangiectasias of the lower limbs: results from the SYNERGY and SATISFY surveys. *Phlebology.* 2011; 19: 4: 182–187.
34. **Богачев В.Ю., Болдин Б.В., Лобанов В.Н. и др.** Адъювантная флеботропная терапия и ее влияние на противовоспалительный ответ после склеротерапии. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2016; 22: 4: 90–95.
35. **De Souza M., Cyrino F.Z., Mayall M.R., et al.** Beneficial effects of the micronized purified flavonoid fraction (MPFF, Daflon500 mg) on microvascular damage elicited by sclerotherapy. *Phlebology.* 2016; 31: 1: 50–56.
36. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен. *Флебология.* 2013; 2: 1–48.
-

SUMMARY

CHRONIC VENOUS DISEASES: VALVULAR FUNCTION AND LEUKOCYTE-ENDOTHELIAL INTERACTION, POSSIBILITIES OF PHARMACOTHERAPY

Sapelkin S.V., Timina I.E., Dudareva A.S.

Institute of Surgery named after A.V. Vishnevsky under the Ministry of Public Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

This article provides a review of the literature focusing on the data elucidating the pathogenesis of chronic venous diseases from the positions of macrohaemodynamic (venous valvular function) and microcirculatory impairments. Presented herein are confirmations of the interaction between two important mechanisms, as well as the literature data concerning the role of the venous microvalvular structures and possible haemodynamic impairments in functional venous insufficiency. Also presented are substantiations in confirmation of the theory of leukocyte-endothelial interaction, forming the basis for contemporary understanding of the pathogenesis of chronic venous diseases. This is followed by elucidating the role of venoactive drugs in conservative treatment of patients with chronic venous diseases, and, finally, touching upon current problems and promising approaches to solve them.

Key words: *chronic venous diseases, pathogenesis, leukocyte-endothelial interaction, conservative treatment, pharmacotherapy.*

Адрес для корреспонденции:
Сапелкин С.В.
Тел.: 8 (499) 236-20-13
E-mail: sapelkin@ixv.ru

Correspondence to:
Sapelkin S.V.
Tel.: 8 (499) 236-20-13
E-mail: sapelkin@ixv.ru