

# СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ ВАРИКОЗНОЙ И ПОСТТРОМБОТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЕЙ

И.Н. Шанаев

Государственное бюджетное учреждение Рязанской области  
«Областной клинический кардиологический диспансер»,  
ул. Стройкова, д. 96, г. Рязань, 390026, Россия

## Аннотация

Хронические заболевания вен нижних конечностей включают в себя патологию сосудов в пределах венозной системы и исключают заболевания, при которых вены страдают вторично (хроническая сердечная недостаточность, ятрогенные повреждения, опухолевая окклюзия). К основным клинико-морфологическим формам хронических заболеваний вен нижних конечностей относят: варикозную болезнь, посттромботическую болезнь и флебодисплазии. При этом, согласно данным литературы, на варикозную болезнь приходится основной процент встречаемости — примерно от 70 до 86%. Посттромботическая болезнь встречается от 14 до 29% случаев и развивается, как правило, в течение первых двух лет после перенесенного эпизода тромбоза глубоких вен нижних конечностей у 20–50% пациентов. Именно эти два заболевания являются основной причиной развития хронической венозной недостаточности со значительным снижением трудоспособности и качества жизни в возрасте до 60 лет. Несмотря на достижения современной науки, этиопатогенез этих заболеваний еще до конца не изучен. При проведении инструментальной диагностики главной находкой становится патологический ретроградный кровоток в результате несостоятельности клапанов венозной системы нижних конечностей. Однако на сегодняшний день остается открытым вопрос, что появляется первым — несостоятельность клапанов или деформация самой венозной стенки. Данная статья посвящена обзору современных теорий о механизмах формирования клапанной недостаточности при варикозной и посттромботической болезнях. В обзоре также рассматриваются вопросы системных нарушений гемодинамики (морфологии и гемодинамики сердца) на фоне хронических заболеваний вен нижних конечностей.

**Ключевые слова:** варикозная болезнь, посттромботическая болезнь, клапанная недостаточность, нарушения системной гемодинамики

**Конфликт интересов:** автор заявил об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Шанаев И.Н. Современные представления о механизмах развития варикозной и посттромботической болезн. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020; 27(1):105–125. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-1-105-125>

Поступила 14.08.2019

Принята после доработки 10.12.2019

Опубликована 20.02.2020

# MODERN VIEWS ON THE DEVELOPMENT OF VARICOSE AND POST-THROMBOTIC DISEASES

Ivan N. Shanaev

Ryazan Regional Clinical Cardiology Dispensary,  
Stroykova str., 96, Ryazan, 390026, Russia

## Abstract

Chronic diseases of the veins of the lower extremities include vascular pathologies within the venous system and exclude those, in which the veins suffer secondarily (chronic heart failure, iatrogenic damage, tumour occlusion). The main clinical and morphological forms of chronic diseases of the veins of the lower extremities include: varicose veins, post-thrombotic disease and phlebodysplasia. Moreover, according to publications, varicose disease accounts for the main percentage of occurrence, i.e. from about 70 to 86%. Post-thrombotic disease occurs from 14 to 29% of cases and develops, as a rule, during the first two years after an episode of deep vein thrombosis of the lower extremities in 20–50% of patients. These two diseases are the main reason for the development of chronic venous insufficiency with a significant decrease in working capacity and quality of life under the age of 60. Despite the achievements of modern science, the etiopathogenesis of these diseases is yet to be understood. Instrumental diagnostics allows a pathological retrograde blood flow due to the failure of the valves of the venous system of the lower extremities to be determined. However, the issue of what is primary — valvular insufficiency or venous wall deformation — remains open at the present time. This article is devoted to a review of modern theories about the mechanisms underpinning the formation of valvular insufficiency in varicose and post-thrombotic diseases. The review also addresses systemic hemodynamic disorders (heart morphology and hemodynamics) against the background of chronic diseases of the veins of lower extremities.

**Keywords:** varicose disease, post-thrombotic disease, valvular insufficiency, systemic hemodynamic disturbances

**Conflict of interest:** the author declared no conflict of interest.

**For citation:** Shanaev I.N. Modern views on the development of varicose and post-thrombotic diseases. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2020; 27(1): 105–125. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-1-105-125>

Submitted 14.08.2019

Revised 10.12.2019

Published 20.02.2020

Впервые патогенетическую роль венозных клапанов описал в 1676 г. R. Wiseman. Он связывал появление варикозно-измененных вен нижних конечностей с несостоятельностью клапанов. В 1806 г. Tomaso Rimma также связывал появление варикозных вен с клапанной недостаточностью, но причин этого объяснить не мог. Vardenben в 1880 г. предположил, что это происходит из-за возрастной инволюции. В 1953 г. Saphir обнаружил, что после 30 лет в венозных клапанах увеличивается количество коллагеновых волокон, но эти изменения не приводят к значительным нарушениям их функции [1–3]. Действительно, если развитие клапанов зависит от гемодинамических условий в регионе, в котором они локализируются [4], то с возрастом, из-за уменьшения движения, они несут снижен-

ную нагрузку, что может обуславливать их инволюцию. Г.А. Маринов приводит следующие данные: в возрасте до 25 лет в заднебольшеберцовых венах (ЗББВ) встречается в среднем 2,8 неполноценного клапана; в большой подкожной вене (БПВ) — 3,0; в малой подкожной вене (МПВ) — 4,0. В возрасте 25–60 лет в ЗББВ встречается 6,9 несостоятельного клапана, в БПВ — 4,9, в МПВ — 16,7. В возрасте старше 60 лет: в ЗББВ — 11,1; в БПВ — 15,3; в МПВ — 18,7 несостоятельного клапана соответственно [1]. Но несмотря на то что прослеживается связь между старением и процессом ремоделирования венозной стенки, возрастная инволюция и варикозная болезнь — это разные состояния [2].

Варикозная болезнь вен нижних конечностей (ВБВНК) — заболевание, главным признаком

которого является деформация венозных стволов за счет поражения опорно-сократительных элементов венозной стенки [4, 5]. Ведущим процессом в развитии ВБВНК является прогрессирующий регионарный флебосклероз. Под этим понимается, что склеротические изменения в венозной стенке начинают последовательно формироваться во всех отделах венозной системы, начиная с наиболее трудно дренируемых в ортостазе, т.е. поверхностной венозной системы. Прогрессирующий характер флебосклероза является важным качественным признаком, и это относится как к объему поражения, так и к степени изменения венозной стенки. Именно эта особенность отличает его от изменений, возникающих при возрастной инволюции, которые описываются как равномерное обеднение венозной стенки мышечными и эластическими элементами [2, 4].

Основная находка при инструментальном обследовании пациентов с ВБВНК — наличие патологических токов крови через уровень клапана [6, 7]. Интересно, что на сегодняшний день в зарубежной литературе остается открытым вопрос, что является первым — несостоятельность клапанов или деформация венозной стенки [1, 8]. Отечественные ученые однозначно отвечают на этот вопрос — пластичность венозных клапанов противоречит возможности изолированного поражения клапанов без изменения венозной стенки [4].

В классических работах Тренделенбурга и Делбе ведущая роль в механизме развития варикозного расширения вен нижних конечностей отводится рефлюксу крови по наружной подвздошной и проксимальному отделу бедренной вены. С учетом данных о распространенности клапанов на этом сегменте их наиболее постоянной локализацией будет участок бедренной вены (БВ) ниже устья глубокой вены бедра и на уровне сафенофemorального соустья (СФС). Однако из-за того, что клапаны глубоких вен будут находиться под защитой мышц бедра, на остиальный клапан СФС будет приходиться основная нагрузка, и он будет иметь наибольший риск развития недостаточности. Однако на современном этапе данный взгляд на патогенез ВБВНК выглядит достаточно упрощенным. Основными компонентами патогенеза ВБВНК являются:

- 1) первичное замедление оттока крови из нижних конечностей в ортостазе;
- 2) локальное расширение венозной стенки на уровне основания клапана при переходе в положение ортостаза;
- 3) формирование на поверхности эндотелия зон с низкой силой сдвига;
- 4) «относительная» гипоксия в результате венозного стаза или замедления оттока;

5) гиперпродукция тканевых вазоактивных регуляторов транскапиллярного обмена (гистамин, серотонин);

- 6) морфологические изменения венозной стенки;
- 7) варикозная деформация венозных стволов;
- 8) формирование клапанной недостаточности;
- 9) возможное развитие тромбоза в варикозно-измененных венах.

Под первичным замедлением венозного оттока из нижних конечностей подразумевается начальное нарушение гемодинамики в связи с действием так называемых «производящих» этиологических факторов. Под этими факторами в первую очередь понимается специфика профессиональной нагрузки: длительная работа, сидя или стоя с ограниченной подвижностью, а также тяжелая работа с повышением давления в брюшной полости и замедлением кровотока в нижней полой вене [2, 5]. При этом отечественные ученые считают, что значение этих факторов проявляется не столько в создании венозной гипертензии, так как в подобных случаях значительного увеличения венозного давления не происходит, сколько депонировании дополнительных объемов крови в нижних конечностях и замедлении кровотока.

Согласно П.Г. Швальбу, реакция сосудистого русла нижних конечностей на вертикальную позицию характеризуется дилатацией вен [4]. При этом локальное расширение венозной стенки на уровне основания клапана может увеличить физиологический рефлюкс. Эта «утечка» может, в свою очередь, еще больше расширить вену. F. Calota также считает, что клапанный сегмент больше всего страдает при длительном ортостазе [8]. Геометрия венозного сегмента меняется от эллипса до цилиндрической формы и при движении к «периферии» створки клапанов образуют наибольшую щель в области комиссур, через которую постепенно все больший объем крови направляется ретроградно. Клапанные комиссуры, отмечает автор, наиболее подвержены риску повреждения от длительного повышения венозного давления. В дальнейшем происходит очевидное увеличение рефлюксной щели, которая становится ограниченной комиссурой клапана, синусом венозной стенки, краниальной поверхностью основания клапана и аксиальной стороной створки. Рефлюкс часто направляется от основания клапана к противоположной стенке вены, что может привести к асимметричному расширению венозной стенки под клапаном. Но F. Calota отмечает, что подобные функциональные поражения клапана являются диспластическими, т.е. на фоне уже

имеющихся дефектов в структуре клапана, вызванных врожденными или приобретенными факторами.

В работах А. Н. Веденского отмечено, что длительный рефлюкс способствует морфологическим изменениям венозной стенки [9]. В то же время, по современным представлениям, даже в отсутствие рефлюкса венозный стаз вызывает формирование на поверхности эндотелия зон с низкой или нулевой силой сдвига (механического воздействия тока крови — shear stress), что, в свою очередь, может привести к структурным изменениям венозной стенки [10]. Кроме того, замедление оттока крови изменяет насыщенность синусов клапанов кислородом, что потенциально может привести к формированию тромбов [5].

Другим патогенетическим механизмом развития ВБВНК является гиперпродукция тканевых вазоактивных регуляторов трансапиллярного обмена и их избыточное поступление в отводящую венозную систему в ответ на замедление кровотока в венах нижних конечностей [4]. Доказательством этому являются:

а) выраженная тучноклеточная реакция ускоренного цикла развития этих клеток с дегрануляцией и пузырьковидной секрецией в соединительной ткани конечности, особенно в коже;

б) высокое содержание в них гистамина;

в) биологическое свойство продуктов секреции тучных клеток (гистамина, серотонина и активируемых ими других биологически активных веществ, например кининов) вызывать мобилизацию, пролиферацию и фибробластическую трансформацию соединительнотканых клеток;

г) развитие фибропластических процессов во всех отделах венозной системы со стороны подкожных вен (как известно, кожа является одним из основных «депо» гистамина в организме);

д) очаговое усиление активности моноаминоксидазы в интиме измененных вен;

е) постоянное наличие очаговых острых дистрофических процессов в интиме измененных вен;

ж) активирование реакции тучных клеток на путях циркуляции лимфы в регионарных лимфоузлах.

Дополнительным подтверждением значения фактора гиперпродукции тканевых вазоактивных регуляторов трансапиллярного обмена в развитии ВБВНК является разбор возможного влияния беременности как этиологического фактора.

Общепринятым является мнение, что у большинства женщин варикозное расширение вен появляется впервые во время беременности [11]. При этом высокая частота встречаемости данной патологии объясняется особенностями гестационного процесса:

1) увеличением объема циркулирующей крови до 130 %; замедлением скорости оттока от нижних конечностей (отток крови от матки увеличивается почти в 20 раз, поэтому вены подвздошного сегмента переполняются и не могут осуществить нормальный отток из нижних конечностей);

2) гормональная перестройка организма, которая включает повышение уровня прогестерона (до 250 раз), снижающего венозный тонус. Но кроме повышения прогестерона в организме значительно увеличиваются концентрации свободного гистамина. Увеличение концентрации гистамина связывается с интенсивным ростом тканей плода. Интересно отметить, что варикозная трансформация при беременности может иметь обратимый характер. Однако временная резкая активация продукции гистамина в определенных условиях может и быть причиной появления варикозной болезни.

Как уже было сказано выше, структурные изменения затрагивают не только поверхностные и глубокие вены нижних конечностей, но и перфорантные вены (ПВ), при этом их развитие должно рассматриваться как результат сочетанного действия и фактора замедления кровотока, и фактора биогенных продуктов [4, 11–13]. Так как опорно-сократительные элементы венозной стенки локализованы в среднем слое, то особое значение имеет перестройка средней оболочки в деформации венозных стволов [4, 5]:

1) первоначально процесс склероза охватывает главным образом соединительнотканые прослойки, формирующие вторичный коллагеновый каркас стенки вены, мало затрагивая сами мышечные пучки. Происходит равномерное утолщение соединительнотканых прослоек между пучками мышечных волокон. В том числе в самых внутренних отделах меди, где волокна обычно всегда тонки и располагаются диффузно. Также отмечается гипертрофия эластической оболочки в области внутренней мембраны и гипертрофия незначительных мышечных волокон. При этом толщина средней оболочки еще практически не меняется;

2) далее поражаются мышечные пучки за счет утолщения межпучковой соединительной ткани, которая как бы врастает в мышечные пучки или равномерно и диффузно охватывает гладкомышечные клетки. В результате происходит



гипертрофия большинства мышечных волокон внутри пучков. Также происходит утолщение внутренней эластической мембраны, ее удвоение или расслоение. Число наружных эластических мембран увеличивается, но эластические волокна, локализующиеся внутри мышечных пучков, оказываются истонченными или фрагментируются. Эти изменения сопровождаются утолщением средней оболочки;

3) на следующей стадии вначале полностью исчезают тонкие внутрипучковые эластические волокна, потом атрофируется вся сеть продольных волокон, затем — внутренние эластические мембраны и в конце — наружные. Разрушение эластического каркаса обуславливает типичный для ВБВНК признак — извитость вен. Атрофические изменения гладкой мышечной ткани выражаются в общем уменьшении ее массы и в потере нормальной структуры мышечных пучков на фоне истощения стенки сосудов;

4) заключительное состояние средней оболочки при ВБВНК характеризуется абсолютным преобладанием склеротических изменений. Медиа при этом утрачивает свои черты и практически полностью состоит из плотной волокнистой соединительной ткани.

Эти изменения в средней оболочке венозной стенки на голени всегда более тяжело выражены, чем на бедре [4].

Структурные изменения интимы и адвентиции очень близки к изменениям в средней оболочке [4, 13]. Но интересно, что в 10,6% случаев изменений в интиме не наблюдается при сопутствующем поражении меди. Это позволяет характеризовать флебосклероз меди как самостоятельный и независимый процесс [4].

Производное интимы — клапаны, которые являются основной функциональной единицей вен [5, 14]. Клапанный аппарат поверхностных и глубоких вен имеет отличия в строении: синусы поверхностных вен содержат мышечные элементы [14]. Поэтому логично предположить, что функция клапанов поверхностных вен будет нарушаться уже на стадии гипертрофии. Синусы теряют эластичность за счет гипертрофии продольной мускулатуры; как следствие, створки теряют приспособления натяжения и расслабления и нарушается венозный отток. Синусы глубоких вен не содержат мышечные волокна, поэтому недостаточность клапанов появляется гораздо позже.

По данным П.Г. Швальба и Ю.И. Ухова, при поражении клапанного аппарата в большинстве случаев возникает фиброэластоз створок

с равномерным или неравномерным утолщением за счет образования грубоволокнистого коллагена с характерной извитостью хода пучков. Интересно, что при этом может наступать весьма своеобразное укорочение створок, когда они не только укорачиваются, но еще и утолщаются с самих краев, давая микроскопическую картину полипа или булавы. В то же время рубцовый склероз может начаться с основания клапана — клапанного валика, где определяется только грубоволокнистая соединительная ткань. При этом отмечается общая тенденция к утолщению всей створки и ее укорочению. Но клапаны становятся несостоятельными только в стадии диффузного склероза [4]. По данным С.А. Сушкова, клапанная недостаточность также появляется только при диффузном склерозе и атрофии опорно-двигательных элементов [12]. В результате полной атрофии на месте локализации клапанов остаются только эндотелиальные складки. Синусы не определяются, а венозные стволы имеют вид «трубы».

Развитие основных симптомов ВБВНК и значимого нарушения венозного оттока реализуется через поврежденный клапанный аппарат и в меньшей степени из-за нарастающей жесткости венозной стенки [4].

Среди практических врачей существуют два взгляда на начальные уровни формирования клапанной недостаточности при варикозной болезни:

1) начало варикозной трансформации связано с расширением отдельных венозных веточек, а несостоятельность магистральных стволов подкожных вен присоединяется гораздо позже. Эта теория развития лежит в основе органосохраняющих методик лечения ВБВНК (ASVAL) [15];

2) варикозная болезнь вен нижних конечностей начинается с сафенофemorального или сафенопоплитеального соустья (СПС) и очень редко с коммуникантных и подкожных вен [7, 9].

Данные современной литературы и практические наблюдения показывают, что второй вариант встречается гораздо чаще: рефлюкс в области СФС встречается до 66% случаев, в области СПС до 10% [5, 9].

Верхняя треть бедра и область СФС не случайно оказываются в зоне риска, тому есть анатомические предпосылки: у фасциального влагалища бедренных сосудов с суставной капсулой тазобедренного сустава имеется связь. У новорожденного влагалище сосудов и капсула сустава непосредственно сращены на значительном протяжении. С увеличением объема

мышц эта связь, обуславливающая влияние движений в тазобедренном суставе на кровоток в сосудах нижней конечности, осуществляется посредством фасциального отрога. Этот отрог от общего фасциального влагалища бедренных сосудов идет к капсуле тазобедренного сустава и участвует в образовании переднего фасциального узла. Движение в тазобедренном суставе способствует опорожнению зоны сафенофemorального соустья. Фасциальное влагалище подколенных сосудов связано с коленным суставом похожим образом. Малоподвижная работа может привести к венозному застою и расширению магистральных стволов подкожных вен ноги, вследствие чего нарушается работа клапанов и становится возможным ретроградный кровоток [9]. При несостоятельности СФС рефлюкс по БПВ наблюдается в более чем 50% случаев (и далее переходит на подкожный приток на бедре или голени), рефлюкс по МПВ наблюдается до 6,2% случаев [5, 7, 9]. Несостоятельность перфорантных вен появляется по мере нарастания патологической венозной емкости в поверхностных венах и характеризуется появлением в большинстве случаев одной или двух несостоятельных ПВ на голени, так как идет перераспределение патологического объема крови из поверхностной венозной сети через ПВ в глубокие вены [7, 9, 16]. Интересно, что по современным представлениям недостаточность ПВ считается обратимой после устранения рефлюкса из поверхностной венозной сети [16, 17].

Под влиянием увеличенного притока крови из поверхностной венозной сети глубокие вены дилатируются. И в первую очередь расширяются магистральные вены голени. В норме диаметр ЗБВВ составляет 1,7–2,5 мм, при варикозной болезни вен нижних конечностей они могут сегментарно дилатироваться в два раза, на уровне впадения перфорантной вены, через которую идет возврат патологического объема крови [9, 17]. В иностранной литературе данный механизм повреждения перфорантных вен называется «ge-entery» [5]. Также могут дилатироваться подколенная вена и БВ с появлением сегментарной клапанной недостаточности [9]. Но, несмотря на это, глубокие вены не могут полностью компенсировать патологический объем крови из поверхностных вен. В этих условиях на мышечно-венозную помпу голени будет возлагаться главная компенсирующая роль, в том числе и за счет депонирования крови во внутримышечных коллекторах [4, 18]. По данным А. Б. Санникова и соавт., при клиническом классе хронических заболеваний вен (ХЗВ) С0 (по классификации CEAP) внутримышечные коллекторы голени в 76,6% имеют цилиндрическую

форму, в 16,7% — фузиформную локальную, в 6,6% — фузиформную протяженную. При классе ХЗВ С1 — эти цифры составляют 53,4; 33,3; 13,3%. При классе ХЗВ С2,3–11,2; 64,4; 24,4%. При классе ХЗВ С4–6–12,9; 38,7; 48,4% [18]. Депонирование крови в суральных венах ведет к перегрузке и неэффективной работе мышечно-венозной помпы голени, а патологическая гиперволемиа приводит к вовлечению еще большего количества ПВ, связанных с мышечно-венозной помпой голени. При полной дисфункции мышечно-венозной помпы в патологический процесс вовлекаются надлодыжечные ПВ, которые и считаются главной причиной появления трофических расстройств [4].

Помимо классического варикоза с поражением магистральных стволов подкожных вен, некоторые современные авторы выделяют изолированный варикоз притоков магистральных стволов с сохранением функции клапанов БПВ и МПВ [19]. Частота выявления изолированного варикозного расширения притоков без стволового рефлюкса по магистральным поверхностным венам колеблется от 3,9 до 17,9%. А. А. Малинин и соавт. предлагают классификацию изолированного варикоза, построенную на принципе определения бассейна впадения варикозных притоков: сафенные, несафенные и сочетанные варианты. Сафенные венозные притоки характеризуются непосредственным впадением в БПВ на разных уровнях, и, по данным авторов, их можно выделить в 35,9% случаев. Несафенные притоки впадают непосредственно в глубокие вены и встречаются в 55% случаев. Из них притоки несостоятельных ПВ встречаются у 41,5% пациентов, а притоки глубокой венозной системы ягодичной области и таза имеются у 8,2% больных. Сочетанный вид поражения был выявлен авторами у 9,1% пациентов. Интересно, что авторы не описывают несостоятельность СФС при наличии сафенных варикозно-измененных притоков. Но рефлюкс по СФС и БПВ может быть асимметричным, низкоинтенсивным, и зафиксировать его часто трудно с помощью ультразвукового дуплексного сканирования [20].

Возвращаясь к вопросам патогенеза ВБВНК, необходимо отметить, что еще одной, однако, нечастой причиной несостоятельности клапанов может быть травма [3, 5, 8]. F. Calota выделяет два вида поражения клапанов травматической природы:

- 1) на фоне большого внезапного напряжения;
- 2) на фоне предшествующей лейкоцитарной инфильтрации створок клапанов, что приводит к апоптозу эндотелиальных клеток и, соответственно, нарушению структуры створок [8].

Но большинство ученых рассматривают воспалительное ремоделирование клапанов только вместе с ремоделированием венозной стенки. J. Vergan приводит данные, что при исследовании клапанов БПВ, взятых у пациентов с хроническими заболеваниями вен, обнаружена инфильтрация моноцитами и макрофагами створок клапанов: инфильтрация в большей степени появлялась в клапанном синусе, чем в дистальных частях створок и венозной стенки. Автор считает, что это говорит о наличии связи с венозной гипертензией в нижних конечностях, которое является причиной возникновения воспалительных реакций и последующих изменений в венозных клапанах, ведущих к их повреждению [3].

Пусковой фактор воспалительных изменений венозной стенки на сегодняшний момент точно не установлен, возможным вариантом является изменение силы сдвига, которое ведет к усилению апоптоза эндотелиоцитов, увеличению межклеточных промежутков в эндотелии и повышению его проницаемости. На этом фоне происходит роллинг и адгезия лейкоцитов к интиме [21]. Синтезируемые лейкоцитами и макрофагами вещества оказывают повреждающее воздействие на стенку вены, и возникает цепь реакций морфологической перестройки венозной стенки [5, 20, 21].

Однако серьезные возражения против этой теории приводят П.Г. Швальб и Ю.И. Ухов. Согласно их данным при гистологическом исследовании венозной стенки у пациентов с ВБВНК данных за лейкоцитарную инфильтрацию венозной стенки и клапанов получено не было. Также не было получено данных за повышенное содержание в крови лейкоцитов, при заборе крови как из кубитальной вены, так и варикозно-измененной вены в зоне трофических расстройств [4]. Кроме того, термин «венозная гипертензия» неправомерен, так как давление в вертикальном положении в поверхностных и глубоких венах у пациентов без патологии вен нижних конечностей и с хроническими заболеваниями вен нижних конечностей соответствует расстоянию до сердца и является величиной постоянной [4].

Определяющим фактором при лейкоцитарном повреждении венозной стенки считается эндотелиальная дисфункция [5, 22, 23]. Термин «эндотелиальная дисфункция» был предложен в 1960 г. Williams-Kretshmer для обозначения морфологических изменений эндотелия при различных патологических процессах. При дальнейшем изучении он приобрел более расширенное толкование. На сегодняшний день под термином «эндотелиальная дисфункция» понимается генерализованное изменение функции эндоте-

лиальной выстилки, проявляющееся расстройством регуляции местного или системного кровообращения, увеличением прокоагулянтной, проагрегантной, антифибринолитической активности крови, повышением воспалительного потенциала. В отличие от интактного эндотелия, поврежденный эндотелий имеет низкую толерантность к действию механизмов клеточной адгезии и агрегации форменных элементов крови, а также к ангиоспазму. Результаты современных исследований позволяют считать эндотелиальную дисфункцию одним из важнейших факторов риска многих сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и заболеваний вен нижних конечностей [24].

Согласно данным отечественных и зарубежных ученых, дисфункция эндотелия у пациентов с варикозной болезнью первоначально проявляется на микрососудистом уровне, то есть на уровне *vasa vasorum* средней оболочки и адвентиции [23, 25]. Так, при классе С2 в меди и адвентиции отмечается пролиферация эндотелия и гладкомышечных клеток. Патологическая гиперволемиа может вызвать сдавление *vasa vasorum*, десквамацию эндотелия и как следствие — появление в крови эндотелиальных клеток. Число циркулирующих эндотелиальных клеток в норме не превышает  $6 \times 10^4$  в 1 мл крови. Превышение этих показателей считается достоверным проявлением эндотелиальной дисфункции (ЭД) [22]. Наибольшие показатели числа циркулирующих эндотелиальных клеток выявляются на ранних стадиях заболевания. При клиническом классе С3 дисфункция эндотелия определяется уже на уровне капиллярного и посткапиллярного русла [23]. В случае же наличия трофических расстройств эндотелиальные клетки в крови появляются только при ухудшении течения заболевания. Вероятно, это связано с тем, что *vasa vasorum* подвергается стойким изменениям и просвет сосудов практически полностью закрыт, а десквамация эндотелия идет уже на макроуровне [22]. П.Г. Швальб и Ю.М. Стойко считают, что ЭД играет важнейшую роль в ремоделировании венозной стенки [23]. Однако почему появляется ЭД, остается еще полностью непонятным. Возможным вариантом запуска ЭД можно считать «относительную» гипоксию в результате первичного замедления оттока крови [25–27]. Как клеточный ответ на гипоксию в венозной стенке появляются HIF-1a и HIF-2a белки, которые считаются основными регуляторами транскрипции клеточного и развивающегося на гипоксию ответа [27–29]. По данным J. Vujan и соавт., HIF-1a проявляется у молодых людей с минимальным рефлюксом по магистральным подкожным венам (или даже без него) чаще, чем



у людей старшего возраста с теми же гемодинамическими параметрами, что говорит о большей степени гипоксии в молодом возрасте [25]. Кроме того, значительное увеличение HIF-1а было связано с повышением присутствия BCL2 (В-клетка/белок CLL лимфомы 2) на эндотелии сосудов, что приводит к ингибированию апоптоза и увеличению дилатации венозной стенки. Экспрессия белка HIF-2а была ниже и выявлялась только в 49% случаев. Интересно, что у пациентов со значительным рефлюксом экспрессии белка HIF-2а была меньше, чем с небольшим рефлюксом. Lim C.S. и соавт. также приводят данные, что при БВБНК экспрессия HIF-1а и -2а была повышенной и обратно пропорциональна процессам гипоксии [29]. Присутствие гиперэкспрессии HIF-1а и -2а может быть маркером гипоксической среды в начале патологического процесса, считают авторы. HIF-1а и -2а достигают пиковой экспрессии во время умеренного рефлюкса и уменьшаются с развитием тяжелой гипоксии. Процесс клеточного деления зависит от доступности кислорода, но ингибирование пролиферации клеток не всегда наступает в гипоксических ситуациях. В этом контексте HIF-1а в отличие от HIF-2а играет роль ослабления автономной клеточной пролиферации. При умеренной гипоксии количество кислорода достаточно, чтобы вызвать клеточную пролиферацию, HIF-2а легко активируется, так как не зависит от вовлечения в этот процесс других молекул. Повышенная экспрессия HIF-1а наблюдается при тяжелой гипоксии, которая замедляет пролиферацию клеток. Эти изменения совместимы с последовательностью стадий гипертрофии-атрофии, которая происходит во время ремоделирования венозной стенки.

В состоянии гипоксии клетками эндотелия также выделяется фактор VEGF. VEGF влияет на пролиферацию эндотелия, повышение проницаемости сосудистой стенки, и его эффекты на уровне *vasa vasorum* могут приводить к нарушению трофики венозной стенки и развитию морфологических изменений [5, 20].

По другим данным повреждения эндотелия могут быть вызваны различными видами токсинов, аллергическими реакциями [24]. Также в литературе встречаются данные, что повреждение гликокаликса может привести к появлению эндотелиальной дисфункции [30, 31]. Эндотелиальный клеточный гликокаликс представляет собой неровный полисахаридный «ворс» над сосудистой стенкой, расположенный на ее клеточной поверхности к просвету сосуда и отличающийся заметной подвижностью и деформируемостью. Эта полисахаридная выстилка на поверхности

клеток состоит из углеводных компонентов протеогликанов и гликопротеинов, которые закреплены на клеточной мембране и способны связывать ингредиенты крови. Толщина гликокаликса составляет 0,4–0,5 нм, занимая 10–20% внутрисосудистого объема. Вся структура гликокаликса вместе с находящимися в нем молекулами и экстравазированной плазмой называется эндотелиальным поверхностным слоем, который рассматривается как защитный слой на сосудистой стенке:

а) защищает эндотелиальные клетки от избыточного слушивания, вызванного током крови;

б) способен связывать ферменты, блокирующие свободные радикалы кислорода (эти ферменты помогают поддерживать биодоступность оксида азота, предотвращая, таким образом, эндотелиальную дисфункцию);

в) является транспортным сетевым барьером для трансэндотелиального передвижения молекул и пористым гидродинамическим партнером взаимодействия с красными и белыми клетками крови в микрососудах.

По своему эмбриональному и филогенетическому происхождению и, соответственно, функциям эндотелиоциты родственны лейкоцитам [31]. Лейкоциты и эндотелиоциты показывают высокую тропность и комплементарность друг к другу в условиях прекращения кровотока. При гипоперфузии лейкоциты устремляются к эндотелиоцитам и плотно фиксируются на них при условии повреждения гликокаликса. Самой распространенной причиной повреждения гликокаликса может быть влияние слушивающего механического воздействия крови. Однако тут надо отметить, что, во-первых, данная ситуация больше подходит для спортсменов или лиц, занимающихся интенсивным физическим трудом, а во-вторых, в норме при увеличении shear-stress, эндотелиальные клетки усиливают выработку гиалуроновой кислоты — одной из пяти гликозамингликановых цепей, входящих в состав протеингликанов. Это является механизмом, способным компенсировать слушивающее воздействие крови. И только при наличии дополнительного воздействия медиаторов воспаления: С-реактивного белка, TNF- $\alpha$ , брадикинина, гистамина, деструкция гликокаликса уже не может компенсироваться. В дальнейшем освобождаются молекулы адгезии, вызывая соприкосновение форменных элементов крови со стенкой сосуда с последующей адгезией. Это активирует гены, отвечающие за экспрессию воспалительных и адгезивных молекул, которые вызывают дисфункцию эндотелия. Другой причи-



ной повреждения гликокаликса может быть влияние алиментарного фактора: увеличение жиров и холестерина в пище. Кроме того, гиповолемия помимо прямого повреждения гликокаликса является триггером выброса предсердного натрий-уретического пептида, который оголяет эндотелиальный поверхностный слой [32].

Важнейшим патогенетическим фактором ЭД считается нарушение образования оксида азота эндотелиоцитами [23, 33, 34]. Оксид азота является молекулярным мессенджером для регуляции тонуса сосудов. Повышение слущивания эндотелия вызывает увеличение синтеза оксида азота, который, расширяя просвет сосуда, уменьшает механическое воздействие крови на поверхность эндотелия. Кроме того, оксид азота опосредует воспалительный ответ — увеличивает функциональную активность моноцитов и макрофагов, а также активирует матриксные металлопротеиназы [2, 5].

Металлопротеиназы — семейство внеклеточных Zn- и Ca-зависимых эндопептидаз, способных разрушать все типы белков внеклеточного матрикса. Они принимают участие в ремоделировании тканей, ангиогенезе, пролиферации, миграции, дифференциации клеток, апоптозе, задержании роста опухолевых клеток. Секретируются различными клетками: нейтрофилами, макрофагами, фибробластами, гладкомышечными клетками эндотелия. Существует определенный баланс в составе металлопротеиназ и соотношении их с естественными тканевыми ингибиторами, нарушение которого и может привести к ВБВНК.

К.А. Khalil одним из первых предположил, что активация металлопротеиназ ведет к появлению воспалению и фиброза венозной стенки с последующей варикозной трансформацией [1, 35].

В. Nalk и соавт. отмечают суперэкспрессию MMP-1 до 92% в фрагментах варикозно-измененных вен по сравнению с неизмененными венами. Также наблюдается суперэкспрессия MMP-9 до 49% в интимах и адвентиции варикозно-измененных вен [36].

J. Vujan и соавт. выявили суперэкспрессию MMP-2 и MMP-9 в варикозно-измененных венах. Авторы отмечают, что MMP-9 ответственна за позднее ремоделирование венозной стенки, а MMP-2 может наблюдаться, даже если рефлюкс еще не развился [25].

Р.Е. Калинин и соавт. также сообщают об увеличении содержания MMP-9 и MMP-1 у пациентов с ВБВНК. Кроме того, у пациентов с ва-

рикозом наблюдается уменьшение тканевого ингибитора металлопротеиназ (ТИМП-1) и ионов магния [37]. При этом нормализация показателей магния положительно влияет на содержание металлопротеиназ. Согласно рекомендациям авторов, помимо оперативного лечения, пациентам после операции необходимо назначить и фармакотерапию препаратами магния для предотвращения прогрессирования заболевания, так как магний стимулирует образование кальцитонина, который выводит ионы Ca из мягких тканей и плазмы крови и усиливает его захват остеобластами, тем самым снижая синтез MMP.

Однако воспринимать MMP как специфические маркеры при ВБВНК нельзя. Увеличение содержания MMP-9 и ТИМП-1 отмечается при атеросклерозе [5]. Кроме того, экспрессия MMP-1 и MMP-9 играет важную роль в процессе метастазирования при плоскоклеточном раке легкого и шейки матки, опухолях молочных желез. Поэтому повышение показателей данных белков можно воспринимать только в качестве маркеров воспаления.

А.И. Шевела и соавт. сообщают, что нарушение активности металлопротеиназ может происходить из-за дефектов генов. При этом у носителей аллеля А гена MMP при наличии повреждающего фактора происходит не только непосредственное повреждение венозной стенки под влиянием активации и высвобождения протеаз, но и еще процесс замедления восстановления венозной стенки, что приводит к формированию ВБВНК [38].

Многими работами доказано, что в этиологии заболевания большое значение имеет наследственный момент [3, 5, 33]. Е. Рососк и соавт. указывают на генетически обусловленную нарушенную способность к сократимости гладкомышечных клеток венозной стенки, что приводит к нарушению основной функции и появлению нетипичной для гладкомышечных клеток — синтетической [39]. Также в измененных клетках уменьшено количество цепей гладкомышечного миозина.

Варикозное расширение вен, связанное с врожденным нарушением структуры венозной стенки, относят часто к малым формам недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) [40, 41]. В основе синдрома лежит нарушение синтеза коллагена III типа с увеличением количества проколлагена. Это приводит к нарушению прочности соединительной ткани в органах и тканях, в том числе и в сосудистой стенке. Кроме того, согласно данным С.А. Сушкова, в венозной стенке происходит уменьшение

содержания коллагена IV типа и увеличение содержания коллагена VI [13]. Эти изменения направлены на сохранение прочности коллагенового каркаса венозной стенки, страдающего за счет перестройки крупных фибрилл, формируемых коллагеном III типа. Но эти данные не дают достоверного объяснения механизмам реализации этой предрасположенности к заболеванию, которое возникает не в раннем детстве, а лишь в молодом и зрелом возрасте. Поэтому вполне обосновано мнение П. Г. Швальба, что только изменения структуры коллагенового каркаса для реализации деформирующего эффекта недостаточно — требуется еще наличие высокой гидродинамической нагрузки, критическое ослабление сократительных способностей гладкой мускулатуры и нарушение структуры эластических волокон [4].

В то же время диспластические изменения могут быть обусловлены: неблагоприятной экологической обстановкой, нездоровым питанием, стрессами. Существуют данные литературы о роли дефицита магния в развитии дисплазии соединительной ткани, нехватки витамина С [5, 9]. Значительно влияют на изменение содержания коллагена глюкокортикоиды и эстрогены [2, 5]. Кроме того, эстрогены обладают активизирующим действием на метаболизм гистамина.

Нередко длительное течение ВБВНК и особенно декомпенсированные формы болезни с дерматитом и экземой могут осложняться тромбозом. Данный механизм развития клапанной недостаточности был одним из первых описан J. Номанс еще в 1917 г. [2]. По данным П. Г. Швальба и Ю. И. Ухова, в венах могут наблюдаться три вида тромботического процесса [4]:

1) тромбы с полным или частичным закрытием просвета вен при отсутствии признаков острого воспаления в венозной стенке, флеботромбоз;

2) тромбы с наличием той или иной степени диффузной острой воспалительной реакцией в венозной стенке — тромбофлебит;

3) микротромбы небольшой поверхностной локализации.

При флеботромбозах морфологическая перестройка венозной стенки, и особенно внутренней оболочки, является важным фактором возникновения тромбов.

Образование тромбов при тромбофлебитах считается обусловленным токсическим и коагуляционным эффектами бактериальных токсинов и появляется как результат воспалительного процесса, распространяющегося на стенку вены со стороны адвентиции по ходу *vasa vasorum*.

Микротромбы встречаются наиболее часто. Их можно обнаружить в большинстве удаленных варикозно-измененных вен, где имеются изменения интимы, особенно фиброзного характера. При этом отмечаются участки сдвигания набухшего эндотелия — проявление эндотелиальной дисфункции на более поздних стадиях заболевания и обнажение тромбогенного слоя субэндотелиальной соединительной ткани. Однако нарушения венозного оттока при этом не происходит, и они могут протекать без характерной клиники.

Организация тромба происходит по двум путям:

1) вращение *vasa vasorum* в толщу соединительной ткани, организующей тромб, что характерно для тромбофлебитов;

2) при флеботромбозах организация тромба идет со стороны сохранившегося просвета.

В любом случае, в ходе организации тромба происходит подтягивание и укорочение створок, а также нарушение эластичности венозного синуса. Это прямые механизмы, ведущие к формированию клапанной недостаточности. Но наиболее тяжелыми проявлениями клапанной недостаточности будут на фоне перенесенного тромбоза глубоких вен.

Согласно современным представлениям в этиологии тромбозов глубоких вен (ТГВ) важную роль, помимо первичного замедления венозного оттока, ЭД [34], имеет патология свертывающей системы крови [4, 5, 33]. Нормальная венозная стенка обладает большой фибринолитической активностью, которая еще больше возрастает при замедлении кровотока. При флебосклерозе происходит уменьшение концентрации кислых мукополисахаридов в соединительной ткани интимы, что снижает ее антикоагуляционные свойства. Но даже при длительном течении заболевания тромбофлебиты в системе поверхностных вен встречаются только у 14 % больных. Частота тромбозов глубоких вен не больше 4 %. Это притом что из трех факторов, составляющих триаду Вирхова и обуславливающую тромбообразование, при ВБВНК два фактора присутствуют постоянно: замедление тока крови и патология сосудистой стенки. Четких же данных о нарушении коагуляционных свойств крови в варикозно-измененных венах не получено [4].

Патология свертывающей системы может встречаться на фоне травм, беременности, родов, перенесенной операции. Она может проявляться на фоне сахарного диабета, системной красной волчанки, гиперлипидемии, болезни Бехтерева, миелопрофилиративных заболеваний,

ВИЧ-инфекции, бактериального эндокардита, антифосфолипидного синдрома, сепсиса, тиреотоксикоза, а также при приеме некоторых лекарственных средств (гормональные препараты, фибринолитические препараты, некоторые виды антибиотиков) [33]. Одним из значимых факторов риска развития ТГВ является пожилой и старческий возраст [2, 33]. Злокачественные новообразования до 67 % повышают риск возникновения ТГВ. Пусковым механизмом коагуляции является тканевый фактор, вырабатываемый опухолевыми клетками. Как результат — активация факторов IX и X. Также к процессу тромбообразования подключается фактор некроза опухолей TNF- $\alpha$ . Под его влиянием активируются тучные клетки, высвобождая цитокины, протеазы, гистамин и гепариназу, что повреждает гликокаликс. Кроме того, из-за активности опухолевых клеток усиливается спонтанная агрегация тромбоцитов [32], что на фоне поврежденного эндотелиального поверхностного слоя еще более увеличивает риск тромбообразования.

Среди наследственных факторов можно выделить мутацию гена фибриногена, фактора свертывания V, метионин-синтазы-редуктазы [32, 41]. Р.Е. Калинин и соавт. сообщают, что наиболее часто встречающейся мутацией стала мутация в гене метионин-синтазы-редуктазы, которая может привести к гипергомоцистеинемии и оказывает влияние на формирование тяжелых форм венозной недостаточности [40].

П.Г. Швальб считает, что именно наследственные факторы патологии антикоагулянтной системы играют большую роль в возникновении тромбозов глубоких вен, и прежде всего — тромбофилия, клиническое значение которой не всегда оценивается [4]. Тромбофилия — дефект гемостаза, ведущий к высокому риску тромбообразования. Наиболее часто встречается врожденная патология гемостаза, связанная с дефицитом антитромбина III (до 0,2%), протеинов C и S (также до 0,2%, но с возрастом может увеличиваться до 50%), повышением уровня факторов VII и II [33].

Результатом перенесенного тромбоза глубоких вен становится посттромботическая болезнь (ПТБ), являющаяся наиболее частой причиной декомпенсированных форм хронической венозной недостаточности (ХВН) [2, 4, 5].

Несмотря на то что в литературе имеются сообщения, что ХВН развивается примерно у половины пациентов, перенесших ТГВ [5], на практике недостаточность венозного оттока из нижних конечностей наблюдается практически всегда в той или иной степени выраженности. Поэтому

тромбоз глубоких вен можно больше характеризовать как необратимый процесс, и ликвидация его без значительных последствий — это скорее исключение, чем правило.

Патогенез ПТБ достаточно сложен и начинает формироваться с момента образования тромба, нарушения венозного оттока и начала лизиса/реканализации тромба. П.Г. Швальб и Ю.И. Ухов так описывают эти процессы: «С гистологической точки зрения динамика организации тромба в глубоких венах голени или бедра однотипна: в венах бедра и голени выявляется картина разрастания плотной волокнистой соединительной ткани на месте тромба с замурованными островками грануляционной ткани и очагами скопления гемосидероцитов. Капилляры грануляционной ткани через разрушенную внутреннюю эластическую мембрану соединяются с расширенными и полнокровными *vasa vasorum*». Авторы подчеркивают, что выраженная васкуляризация при посттромботическом разрастании соединительной ткани является важным специфическим признаком, отличающим его от всех других видов пролиферативных процессов во внутренней оболочке [4].

Процесс организации тромбов во времени с учетом фактора повреждения эндотелия хорошо описан группой ученых из Белоруссии при экспериментальном исследовании [43]: В 1-е сутки эндотелий определяется на всей поверхности тромбированного участка вены. В то же время отмечается гофрированность эндотелиальной выстилки, набухание эндотелиоцитов, максимально выраженные в сроки 24 ч. К исходу 1-х суток в стенке вен определялось набухание меди, что явилось следствием изменения проницаемости эндотелия и выхода компонентов плазмы из просвета сосуда. Морфологические изменения в стенке вен на 3-и и 6-е сутки выражались в появлении участков десквамации эндотелия, дистрофических изменениях во внутренней оболочке венозной стенки и меди, явлений реактивного воспаления. В просвете сосуда определялся тромб с признаками организации. На 15-е сутки просвет сосуда был частично закрыт тромбом в стадии организации с появлением выстланных эндотелием щелей. При этом наряду фибробластами в толще тромба определялись формирующиеся волокнистые элементы. 30-е сутки характеризовались появлением в толще тромба большого количества новообразующихся сосудов. На 45-е сутки тромб был полностью замещен сетью мелких сосудов, что отражало завершение процесса ревазуляризации и определяло восстановление кровотока. На 90-е сутки в части препаратов выявлялся



небольшой, занимающий треть просвета организованный тромб с хорошо окрашенными коллагеновыми волокнами.

Эти данные приводятся неслучайно, по современным представлениям фактор эндотелиальной дисфункции является значимым не только в развитии ТГВ, но и в формировании тяжелых форм ПТБ, так как организация тромба не всегда идет хорошо при наличии выраженных признаков ЭД [33].

С точки зрения практического врача реканализация тромба может завершаться по разному [4, 5, 11]:

- 1) окклюзией тромбированного очага вены и формированием кровотока через коллатерали;
- 2) неравномерной, частичной реканализацией тромбов;
- 3) удовлетворительной и хорошей реканализацией тромбов и восстановлением венозного оттока.

Исходя из этих данных, в клинике выделяют следующие формы ПТБ: окклюзивную, смешанную и реканализованную. Наиболее благоприятным исходом считается третий вариант, так как отток крови восстанавливается из нижних конечностей. Окклюзия на уровне выходного отверстия мышечно-венозной помпы голени (МВП) и выше является важным фактором развития тяжелых форм хронической венозной недостаточности за счет нарушения оттока и ремоделирования работы МВП голени [4]. П.Г. Швальб отмечает, что на первом этапе (при тромбозе) наступает перегрузка МВП избыточным количеством крови из-за отсутствия путей оттока, но извращение кровотока не наступает и трофических расстройств нет. На втором этапе происходит патологическое извращение кровотока за счет появления горизонтального рефлюкса, т.е. ретроградного кровотока через перфорантные вены, связанные с работой МВП, который фиксируется даже в покое. Третий этап — усиление ретроградного кровотока через несостоятельные перфоранты. Основным моментом в развитии декомпенсированных форм ХВН является ретроградный кровоток по надлодыжечным ПВ, разрушающий клапаны в более мелких сосудах, с ними связанных, и ведущий к нарушению микроциркуляции в покровных тканях. Однако почему у части больных венозные язвы не образуются даже при значительном нарушении работы МВП, до сих пор остается неясным [2–5].

В обзоре литературы, посвященной вопросам этиопатогенеза ХЗВ, нельзя пройти еще мимо одного вопроса — системных нарушений гемоди-

намики. Сосуды системы нижней полой вены, которые и поражаются при ХЗВ, напрямую связаны с правыми отделами сердца. Поэтому трудно предположить, что патология венозной системы нижних конечностей не повлияет на работу сердца.

ХЗВ объединяет нарушение венозного оттока вследствие феномена повышенного сопротивления [4]. При ВБВНК это создается за счет дилатации вен, а при ПТБ, наоборот, за счет резкого уменьшения суммарной площади оттока. При этом физический смысл величины венозного сопротивления определяется главным образом количеством крови, которое должно быть возвращено к сердцу. В норме количество крови, притекающей к сердцу, является основой для минутного объема (т.е. количество крови, выбрасываемое желудочком в одну минуту). Однако сердечный выброс определяется не только функцией самого миокарда, но и количеством крови, притекающей к сердцу по венам. Сердце не способно отдать больше крови в артериальную систему, чем получено из венозной системы. Поэтому депонирование возрастающих объемов крови при ВБВНК и ПТБ может сопровождаться вовлечением в патологический процесс сердца за счет «недогрузки».

Однако работ в литературе, посвященных этому вопросу, единицы. Наиболее детальные исследования вопросов нарушения системной гемодинамики были проведены И.Г. Костенко в 1980 году, как считают П.Г. Швальб и И.М. Игнатьев [4, 44]. В своей работе И.Г. Костенко показала, что увеличение объема циркулирующей крови является важнейшим механизмом долговременной адаптации и компенсации уменьшенного венозного возврата и «недогрузки» сердца как при ВБВНК, так и ПТБ [4, 44].

Исследование показало, что у всех пациентов с ВБВНК (73 человека) в горизонтальном положении объем циркулирующей крови (ОЦК) превышал на 20 % показатели здоровых людей и оказывался на полтора литра больше, чем в норме. Центральное венозное давление (ЦВД) было увеличено в 2 раза. У пациентов отмечались увеличение показателей сердечного индекса, индексов минутной и ударной работы. В вертикальном положении ОЦК уменьшалось в среднем на 12 % (у здоровых людей только на 3 %) и дефицит составлял от 230 до 2020 мл. Показатели сердечного выброса уменьшались, ударный индекс уменьшался на 25 %, сердечный индекс уменьшался более чем на 15 %. При этом даже тахикардия не могла нормализовать сердечный индекс. Уменьшение показателя сердечного выброса происходило по мере увеличения депонирования крови в вертикальном поло-



жени, но автор отмечает, что тенденция была слабая и степень уменьшения ОЦК в вертикальном положении в среднем оказывалась меньше, чем степень уменьшения сердечного индекса. И.Г. Костенко предполагает, что уменьшение сердечного выброса обусловлено не только истинным депонированием крови, но и другими факторами. Среди возможных причин:

1) уменьшение венозного тонуса, что автор объясняет атрофией мышечных клеток венозной стенки и невозможностью воздействия катехоламинов на нее;

2) слабость сердечной мышцы, возможной причиной которой является «недогрузка» сердца, что уменьшает сердечный выброс и, соответственно, коронарный кровоток.

Но «недогрузка» у пациентов с ВБВНК в вертикальном положении не абсолютная, а относительная, так как цифры ЦВД соответствуют норме и в горизонтальном положении нормализуются сердечный и ударный выбросы.

При измерении давления в правом предсердии (ПП) у пациентов с ВБВНК в горизонтальном положении отмечается увеличение показателей до  $4,25 \pm 0,32$  мм рт. ст. против 2,8 мм рт. ст. в норме. Кроме того, обращает на себя внимание выраженное колебание давления в ПП, связанное с дыханием, которое оказывалось больше, чем у больных с пороками сердца. Систолическое давление в правом желудочке (ПЖ) было нормальным, диастолическое давление в начале нормальным, а в конце — на верхней границе нормы. В вертикальном положении давление в ПП было в 10 раз ниже, чем в горизонтальном положении. Значительно уменьшалось и конечное диастолическое давление в ПЖ, что указывает на уменьшение диастолического наполнения ПЖ.

На ЭКГ в горизонтальном положении отмечалось значительное удлинение фазы изометрического сокращения и всего периода напряжения. В то же время продолжительность фазы изгнания была в норме. И.Г. Костенко считает, что это отражает ослабление сократительных свойств миокарда, и описывает это как элемент «синдрома гиподинамии миокарда». У трети пациентов на ЭКГ наблюдалась депрессия сегмента S–T, уплощение интервала T, что свидетельствует о нарушении питания миокарда. Регистрация этих же признаков и в вертикальном положении может указывать на развитие морфологических изменений в сердце, считает автор.

Одним из факторов нормализации венозного возврата в вертикальном положении должна

являться работа МВП голени. Но из 12 пациентов давление не нормализовалось у 9 пациентов в процессе физической нагрузки. И только у 3 пациентов было отмечено повышение сердечного давления к концу ходьбы с 0,6 до 2,4 мм рт. ст., что подтверждает недостаточность функции МВП голени у пациентов с ВБВНК и обосновывает цель нормализации ее функции как главную цель при проведении оперативного лечения. В то же время автор указывает, что оперативное лечение лишь на время разрывает порочный круг, и общециркуляторные изменения не подвергаются полностью обратному развитию и могут служить причиной послеоперационных рецидивов. Этой же точки зрения придерживается и С.М. Лазарев и соавт. [45].

Группа пациентов с ПТБ включала 29 пациентов с декомпенсированными формами болезни (из них у 13 был синдром нижней полой вены) и 17 пациентов с отечной формой. В горизонтальном положении у них отсутствовали выраженные изменения кровообращения, но была тенденция к уменьшению сердечного выброса и увеличению ОЦК. И.Г. Костенко отмечает, что отсутствие статистически значимой разницы связано с неоднородностью группы.

У пациентов с отечной формой ПТБ (продолжительность заболевания до 2 лет) отмечалось уменьшение сердечного выброса как в горизонтальном, так и в вертикальном положении. В то же время отмечается незначительное увеличение ОЦК на 7% без гидростатического перераспределения роли. При этом только тахикардия (до 98 ударов в минуту) препятствовала значительному падению сердечного выброса в вертикальном положении у этих больных.

У пациентов с декомпенсированными формами (длительность заболевания была около 5 лет) увеличение ОЦК в горизонтальном положении было на 21% выше нормы. В вертикальном положении ОЦК был на 11% меньше, чем в горизонтальном. Несмотря на повышение ОЦК, показатели сердечного выброса были близки к норме в горизонтальном положении. В вертикальном же положении отмечалось статистически значимое уменьшение ударного на 26% и сердечного на 15% индексов. Интересно, что у пациентов с синдромом нижней полой вены на фоне тахикардии (84 удара в минуту) ударный показатель сердечного выброса был уменьшен на 23% в горизонтальном положении, сердечный индекс был на 13% ниже нормы, ОЦК был увеличен на 17%. В вертикальной позиции происходило дальнейшее уменьшение сердечного выброса и учащение сердцебиения.

У 16 пациентов с ПТБ было исследовано давление в правых отделах сердца. В горизонтальном положении: в ПП давление составило  $4,04 \pm 0,32$  мм рт. ст.: систолическое давление в ПЖ также было увеличено до  $27,2 \pm 1,5$  мм рт. ст., конечное диастолическое — до  $3,0 \pm 0,6$  мм рт. ст. После 10-минутного пребывания в вертикальном положении значительно уменьшалось давление в ПП и конечное диастолическое давление в ПЖ. На ЭКГ при анализе продолжительности фаз сокращения левого желудочка (ЛЖ) было установлено удлинение общей продолжительности сердечного цикла, увеличение продолжительности фазы изометрического сокращения и всего периода напряжения, тогда как продолжительность фазы изгнания соответствовала норме. Эти изменения усугублялись вертикальным положением. Автор делает заключение, что это свидетельствует о снижении сократительной функции ЛЖ. При этом у пациентов с отеочной формой ПТБ продолжительность фаз приходит в соответствие с количеством поступающей в сердце крови во время диастолы. И. Г. Костенко считает, что на этой стадии имеет место истинная перегрузка сердца. На стадии трофических изменений синдром гиподинамии миокарда возникает преимущественно за счет состояния сердечной мышцы, так как увеличение ОЦК компенсирует показатель сердечного выброса в горизонтальном положении.

Развивающаяся слабость сердечной мышцы, в свою очередь, может способствовать прогрессированию нарушения местной гемодинамики, формируя «патологический венозный континуум». Термин был предложен П. Г. Швальбом для характеристики постоянного взаимозависимого процесса ремоделирования сердечно-сосудистой системы на фоне ХЗВ [4, 11].

Но не всегда практические врачи обращают внимание на взаимосвязь региональной и системной гемодинамики. Как указывает П. Г. Швальб, врачи и сами пациенты часто предпочитают объяснять кардиологические жалобы реакциями типа рефлекторной стенокардии [4]. Возможно, поэтому современных работ, посвященных изучению системных нарушений гемодинамики при ХЗВ, единицы [45–47].

И. Н. Леухненко приводит данные исследования, целью которого было определить характеристики ремоделирования миокарда у пациентов с ВБВНК [46]. В исследование были включены 30 мужчин, средний возраст которых составил  $40,7 \pm 15,0$  года. К сожалению, не приводится длительность заболевания и классификация по клиническим классам. Группа сравнения была представлена здоровыми пациентами.

Основными методами исследования были УЗИ вен нижних конечностей и сердца. По результатам исследования автор сообщает, что у пациентов было отмечено увеличение массы миокарда ЛЖ и индекс массы миокарда. Также было выявлено увеличение средних размеров ПЖ до  $3,51 \pm 0,42$  см по сравнению с группой здоровых добровольцев —  $3,32 \pm 0,31$  см, увеличение размеров средней стенки ПЖ до  $0,53 \pm 0,7$  см, увеличение размеров ПП до  $17,99 \pm 2,75$  см<sup>2</sup>, увеличение систолической функции ПЖ. И. Н. Леухненко считает, что при ВБВНК развивается ремоделирование правых отделов сердца, проявляющееся в виде дилатации и развитии эксцентрической гипертрофии ПЖ, которое является следствием огромной перегрузки. При этом уменьшение показателей фракции укорочения правого желудочка указывает на напряжение компенсаторных механизмов и намечает тенденцию к уменьшению сократительной функции ПЖ.

В другом исследовании изучались характеристики реакции сосудов малого круга кровообращения и особенности изменения систолической функции ПЖ при переходе в вертикальное положение у пациентов в ВБВНК [47]. В исследование были включены 34 мужчины со средним возрастом  $36,7 \pm 10,3$  года, длительность заболевания не указывалась. Структура пациентов была следующей (по классификации CEAP): 26 человек — класс С1, класс С2 — 8 человек, класс С3 — 2 человека. Группа сравнения была представлена здоровыми добровольцами. Обращает внимание, что большинство пациентов были с классом С1, а он, как известно, не создает патологических объемов крови в нижних конечностях. Но поражение венозной системы нижних конечностей часто сопровождается поражением вен малого таза, которые обладают большой емкостью [48].

В результате исследования было выявлено, что в горизонтальном положении были достоверно выше показатели систолической функции ПЖ, толщины передней стенки ПЖ, конечного диастолического объема ПЖ по сравнению с нормой. В вертикальной позиции данные показатели несколько уменьшались, но были выше, чем у здоровых добровольцев.

Кроме того, индекс периферического легочного сопротивления у пациентов с ВБВНК в вертикальном положении достоверно увеличивался, в то время как у здоровых пациентов он снижался. Авторы предполагают, что венозная кровь в варикозно-измененных венах содержит повышенный уровень эндотелина-1, который является одним из главных вазоконстрикторов. При вертикальном положении происходит усиление отто-

ка в венах нижних конечностей и эндотелин-1 поступает в систему легочной артерии, что обуславливает повышение сосудистого сопротивления в системе малого круга кровообращения. Но повышение показателей индекса периферического легочного сопротивления может быть следствием компенсаторной реакции системы легочной артерии (ЛА) на ортостатическую гиповолемию. Б. И. Ткаченко в эксперименте на животных показал, что замедление поступления крови в систему ЛА сопровождается повышением легочного сопротивления [49]. А. Ю. Юров публикует такие же результаты [50].

С. М. Лазарев и соавт., проводя исследование 100 пациентов с ВБВНК, ставили задачу определить состояние сердечной деятельности [45]. Все пациенты были распределены по шести возрастным группам: 1) от 20 до 30 лет; 2) 31–40 лет; 3) 41–50 лет; 4) 51–60 лет; 5) 61–71 год; 6) более 71 года. Пациенты были без трофических изменений. По результатам ультразвукового исследования сердца в разных возрастных группах отмечалось увеличение:

- а) толщины передней стенки ПЖ с 0,33 до 0,5 см (на 51 %);
- б) диастолического размера ПЖ с 2,03 до 2,76 см (на 36 %);
- в) толщины межжелудочковой перегородки (МЖП) с 0,86 до 1,18 см (на 37 %);
- г) фракции укорочения (ФУ) ПЖ с 35 до 47 % (на 12 %);
- д) фракции выброса (ФВ) ПЖ с 65 до 79 % (на 12 %);
- е) диаметра ЛА с 2,5 до 3 см (на 20 %);
- ж) систолического давления в ЛА с 25 до 36 мм рт. ст. (на 44 %);
- з) КСО ПЖ на 30 %;
- и) толщина задней стенки ЛЖ в диастолу на 26 %.

Отмечено уменьшение показателей:

- а) систолического размера ЛЖ на 18 %;
  - б) максимального градиента давления на ТК на 28 %.
- Не изменился диастолический размер ЛЖ и КСО конечный систолический объем ЛЖ.

Нарушение диастолической функции ПЖ было максимальным в 1-й группе пациентов (33 %) с последующим снижением, во 2-й группе — до 15 %, в 3-й группе — до 18 %, в 4-й группе — 7 %. В 5-й и 6-й группах она была более 20 %.

При этом диастолическая функция ЛЖ была сохранена. В то же время наибольший процент пациентов с нарушением диастолической функции ЛЖ при сохранной функции ПЖ приходился на 2, 4, 5, 6-ю группы. Сочетанное нарушение диастолической функции ПЖ и ЛЖ появляется только у пациентов 3-й группы (более 5 %) с постепенным нарастанием в последующих группах (более 40 % в 6-й группе). Наибольший процент пациентов, имеющих нормальные показатели диастолической функции обоих желудочков, был в 3-й группе (более 80 %) с последующим прогрессивным снижением (до 20 % в 5-й группе и 0 % в 6-й группе).

Интересно также, что по результатам исследования признаки нарушения диастолической функции ЛЖ и ПЖ при ХВН 0 степени были выявлены у 29 % пациентов. При ХВН I степени — у 55 %, а при ХВН II степени — у 82 % пациентов. Основной вклад вносило изменение диастолической функции ЛЖ и меньше ПЖ. Так, при ХВН 0 степени нарушение диастолической функции ЛЖ было выявлено у 18 % пациентов, а ПЖ — только у 11 % пациентов. В ХВН I степени эти цифры составили 36 и 19 % соответственно, при II степени ХВН нарушение диастолической функции ЛЖ было выявлено у 46 % пациентов, а нарушение диастолической функции ПЖ — у 36 %. Изучение влияния длительности заболевания на нарушение диастолической функции желудочков показало, что с увеличением срока заболевания варикозной болезни процент пациентов с нормальной диастолической функцией уменьшался.

На основании проведенного исследования авторы приходят к выводам:

- 1) изучение функции сердца является обязательным у пациентов с варикозной болезнью;
- 2) наиболее информативным параметром является диастолическая функция желудочков;
- 3) возникновение варикозной болезни у пациентов после 40 лет может быть следствием сердечно-сосудистых заболеваний (гипертоническая болезнь, легочная гипертензия и т. д.).

Диастолическая дисфункция — это снижение способности желудочков к расслаблению, она часто предшествует систолической дисфункции [51–53]. Хотя на сегодняшний день систолическая функция желудочков остается главным предиктором развития прогноза у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, но низкая фракция выброса и сократимость желудочков не всегда определяют тяжесть компенсации, устойчивость к физическим нагрузкам и прогноз при сердечной недостаточности. В то же время

показатели диастолической функции в большей степени, чем сократимость миокарда, коррелируют с клиникой и инструментальными маркерами декомпенсации и даже с качеством жизни. В.А. Войнов указывает, что показатели диастолической функции точнее систолических отражают функциональное состояние миокарда и надежнее других показателей могут быть использованы для оценки эффективности лечебных мероприятий [24].

Преднагрузка в строго физиологическом смысле — максимальная степень растяжения саркомеров миокарда желудочков под влиянием диастолического наполнения кровью. В соответствии с законом Франко — Старлинга — Штрауба чем больше преднагрузка как величина растяжения саркомеров миокарда, тем больше силы сокращений стенок желудочков в фазу изгнания. Вот почему вполне обоснованно мнение, что параметры диастолической функции будут более информативными.

К основным причинам возникновения диастолической дисфункции желудочков относят: первичную гипертрофию миокарда, инфильтративную кардиомиопатию, ишемию, а также артериальную гипертензию. Все перечисленные причины в своей основе имеют два фактора нарушения заполнения кровью желудочков [24]:

1) нарушение активного расслабления миокарда;

2) снижение растяжимости стенок желудочков.

В то же время, как показало исследование С.М. Лазаренко и соавт., еще одной причиной развития диастолической дисфункции желудочков может быть нарушение притока к правым отделам сердца [45]. Как уже было сказано выше, ПТБ и ВБВНК объединяют феномен повышенного сопротивления венозному оттоку из нижних конечностей, при этом в обоих случаях происходит избыточное депонирование крови в нижних конечностях (~1,5 л) [4]. На фоне ХЗВ не будет полного расслабления миокарда, так как нарушен приток к правым отделам сердца. Кроме того, в горизонтальном положении весь объем крови, депонированной в нижних конечностях, устремится в правые отделы сердца. На фоне этой перегрузки патологическим объемом крови может происходить увеличение толщины стенок желудочков (в первую очередь правого) и уменьшение их растяжимости с сопутствующим повышением внутрижелудочкового объема (что было показано в исследовании И.Н. Леухненко) [46]. Также в экспериментальных моделях доказано, что содержание макроэргических фосфатов в «перегруженном» сердце уменьшается,

что влияет на энергозатратные фазы диастолы и на систолу [24].

В эхокардиографии выделяют три основных типа нарушения диастолической функции желудочков [52]:

1) первый тип (или начальные проявления нарушения расслабления миокарда желудочков) характеризуется тем, что большая часть крови поступает в фазу медленного диастолического наполнения или во время систолы предсердия;

2) псевдонормальный тип развивается при дальнейшем прогрессировании процесса. В результате нарушается податливость стенок желудочков в диастолу и происходит повышение конечного диастолического давления в полости желудочков;

3) второй тип (или рестриктивный) характеризуется тем, что происходит увеличение давления в левом или правом предсердии, что приводит к увеличению потока в раннюю диастолу, увеличению конечного диастолического давления в желудочке, значительному снижению потока в фазу предсердия систолы.

Данный тип кровотока имеет наихудший прогноз у пациентов с хронической сердечной недостаточностью [53]. При этом ремоделирование сердца происходит до такого уровня, что нарушение систолической функции уже не играет главной роли. Рестриктивный тип кровотока является важнейшим предиктором сердечно-сосудистой смертности [24]. В исследовании, проведенном С.М. Лазаренко и соавт., сообщается, что у пациентов с варикозной болезнью был выявлен первый тип нарушения диастолической функции желудочков [45]. В то же время венозный отток из нижних конечностей в большей степени страдает при ПТБ, однако современных работ, посвященных изучению функции сердца у пациентов с ПТБ, в литературе не встретилось.

## Заключение

1. Анализ литературы в изучении механизмов возникновения клапанной недостаточности при ВБВНК и ПТБ показал, что пока еще невозможно выстроить полную хронологическую схему этиопатогенеза этих заболеваний.

2. Основываясь на имеющихся данных литературы, можно сделать вывод, что изменения в сердце являются неотъемлемой частью хронической венозной недостаточности на фоне ВБВНК и ПТБ, что обосновывает диагноз «варикозная болезнь вен нижних конечностей» против часто встречающегося на практике диагноза «ва-



рикозное расширение подкожных вен» и диагноз «посттромботическая болезнь» вместо «посттромбофлебитический синдром».

3. Работ, посвященных вопросу системных нарушений гемодинамики у пациентов с ХЗВ, не так много, и требуются дальнейшие исследования в данном направлении.

### Источник финансирования

Автор заявляет об отсутствии финансирования при проведении исследования.

### Funding

The author declares that no funding was received for the research.

## Список литературы

- Caggiati A. Venous valves: gateway to the circulation. *Medicographia*. 2016; 38 (2): 135–141. Available at: <https://www.medicographia.com/2017/03/editorial-n127/>. Accessed November 01, 2019.
- Gloviczki P., Yao J. *Handbook of venous disorders Guidelines of the American Venous Forum*. 3<sup>rd</sup> ed. London: Arnold; 2009. 769 p.
- Bergan J.J., Bunke N., editors. *The vein book*. 2<sup>nd</sup>ed. Oxford University press; 2014. 568 p.
- Швальб П.Г., Ухов Ю.И. *Патология венозного возврата из нижних конечностей*. Рязань: Тигель; 2009. 152 с.
- Cronenwett J.L., Johnston K.W. *Rutherford's vascular surgery*. 8<sup>th</sup>ed. Elsevier; 2014. 2784 p.
- Куликов В.П. *Основы ультразвукового исследования сосудов*. М.: Видар; 2015. 392 с.
- Потапов М.П., Ставер Е.В. Особенности патологического рефлюкса при варикозной болезни нижних конечностей в системе большой подкожной вены. *Флебология*. 2013; 7(1): 17–21.
- Calotă F. Endoscopic and ultrasonographic observations of damaged venous valves. *Medicographia*. 2016; 38(2): 141–148. Available at: <https://www.medicographia.com/2016/12/endoscopic-and-ultrasonographic-observations-of-damaged-venous-valves/>. Accessed November 01, 2019.
- Калинин Р.Е., Сучков И.А., Шанаев И.Н., Пучкова Г.А. Клапанная недостаточность при варикозной болезни вен нижних конечностей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 112 с.
- Сапелкин С.В., Тимина Е.И., Дударева А.С. Хронические заболевания вен: функция клапанов и лейкоцитарно-эпителиальное взаимодействие, возможности фармакотерапии. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2017; (23)3: 1–8.
- Швальб П.Г., Стойко Ю.М. *Очерки терапевтической флебологии*. Рязань: Узоречье; 2011. 288 с.
- Сушков С.А., Мяделец О.Д. Сравнительный анализ морфологических изменений в глубоких венах при разных формах варикозной болезни. *Флебология*. 2012; 6(3): 46–51.
- Сушков С.А., Самсонова И.В., Голышевич М.М. Экспрессия коллагенов IV и VI типов в стенке поверхностных и глубоких вен голени при варикозной болезни. *Флебология*. 2014; 8(4): 4–11.
- Крстич Р.В. *Атлас микроскопической анатомии человека*. М.: Мир и образование; 2010. 608 с.
- Золотухин И.А., Селиверстов Е.И., Захарова Е.А., Кириенко А.И. Изолированное удаление притоков несостоятельной большой подкожной вены приводит к восстановлению функции ее клапанов. *Флебология*. 2016; 10(1): 8–18. DOI: 10.17116/flebo20161018-16
- Золотухин И.А., Каралкин А.В., Ярич А.Н., Селиверстов Е.И., Кириенко А.И. Отказ от диссекции перфорантных вен не влияет на результат флебэктомии у пациентов с варикозной болезнью. *Флебология*. 2012; 6(3):16–19.
- Калинин Р.Е., Сучков И.А., Шанаев И.Н., Пучкова Г.А., Грязнов С.В., Баранов С.В. Оценка результатов флебэктомии без лигирования несостоятельных перфорантных вен при варикозной болезни. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2017; 176(1): 46–51. DOI: 10.24884/0042-4625-2017-176-1-46-51
- Санников А.Б., Емельяненко В.М., Рачков М.А. Особенности строения внутримышечных вен голени в норме и при хронических заболеваниях по данным мультиспиральной компьютерной флебографии. *Флебология*. 2018; 12(4): 292–299. DOI: 10.17116/flebo201812041292
- Малинин А.А., Дюржанов А.А., Прядко С.И., Джабаева М.С., Сергеев С.Ю. Сравнительная оценка методов лечения ранних видов изолированного варикозного расширения вен. *Анналы хирургии*. 2015; 1: 41–48.
- Goldman M.P., Guex J.J., Weiss R.A. *Sclerotherapy. Treatment of varicose and telangiectatic leg veins*. 5<sup>th</sup>ed. Elsevier; 2011; 402 p.
- Золотухин И.А., Гаврилов С.Г., Кириенко А.И. Флебология сегодня. *Анналы хирургии*. 2016; 21(1–2): 19–25. DOI: 10.18821/1560-9502-2016-21-1-19-25
- Стойко Ю.М., Гудымович В.Г., Никитина А.М. Эндотелиальная дисфункция с позиции современной оценки патогенеза варикозной трансформации вен нижних конечностей и возможности ее коррекции. *Хирургия. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2012; 1: 10–13.
- Швальб П.Г. Швальб А.П., Качинский А.Е. Морфологические основы клинической классификации CEAP и их терапевтическое значение. *Флебология*. 2012; 6(3): 10–15.

24. Войнов В.А. *Патофизиология сердца и сосудов*. М.: Бином; 2017. 208 с.
25. Buján J., Ortega M. A., Mesa-Ciller C., Sainz F., Leal J. Hypoxia, inflammation, and the occurrence of venous reflux and its interaction with aging. *Medicographia*. 2016; 38(2): 162–169. Available at: [www.medicographia.com/2017/01/hypoxia-inflammation-and-the-occurrence-of-venous-reflux-and-its-interaction-with-aging/](http://www.medicographia.com/2017/01/hypoxia-inflammation-and-the-occurrence-of-venous-reflux-and-its-interaction-with-aging/). Accessed November 01, 2019.
26. Zhang J., Liu Q., Fang Z. Hypoxia induces the proliferation of endothelial progenitor cells via upregulation of Apelin/APLNR/MAPK signaling. *Mol. Med. Rep.* 2015; 13(2): 1801–1806. DOI: 10.3892/mmr.2015.4691
27. Lim C.S., Kiriakidis S, Paleolog E.M., Davies A.H. Increased activation of the hypoxia inducible factor pathway in varicose veins. *J. Vasc. Surg.* 2012; 55(5): 1427–1439. DOI: 10.1016/j.jvs.2011.10.111
28. Lee J.D., Yang W.K., Lee T.H. Increased expression of hypoxia-inducible factor-1a and Bcl-2 in varicocoele and varicose veins. *Ann. Vasc. Surg.* 2012; 26(8): 1100–1105. DOI: 10.1016/j.avsg.2011.12.014
29. Lim C.S., Kiriakidis S., Sandison A., Paleolog E.M., Davies A.H. Hypoxia-inducible factor pathway and diseases of the vascular wall. *J. Vasc. Surg.* 2013; 58(1): 219–230. DOI: 10.1016/j.jvs.2013.02.240
30. Андрияшкин В.В., Богачев В.Ю., Сапелкин С.В., Стойко Ю.М., Чупин А.В. *Посттромботическая болезнь в клинической практике. Реалии и перспективы*. Ю.М. Стойко, редактор. М.: Ремдер; 2017. 51 с.
31. Сорока В.В. *Венозные тромбозы и варикоз*. СПб: ИПК Береста; 2019. 368 с.
32. Сокологорский С.В. Гликокаликс — рождение новой клинической парадигмы. *Анестезиология и реаниматология*. 2018; 63(4): 22–29. DOI: 10.17116/anaesthesiology201804122
33. Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М. *Основы клинической флебологии*. М.: Шико; 2013. 336 с.
34. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Пшенников А.С., Рудакова И.Н., Исаков С.А. Уровень оксида азота при посттромботическом синдроме. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2016; 24(2): 79–85.
35. Kucukguven A., Khalil R.A. Matrix metalloproteinases as potential targets in the venous dilation associated with varicose veins. *Curr. Drug. Targets*. 2013; 14(3): 287–324. DOI: 10.2174/138945013804998972
36. Nalk B., Kumar M., Khanna A.K., Suman P.K. Clinico-histopathological study of varicose veins and role of matrix metalloproteinases-1, matrix metalloproteinases-9 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in varicose vein formation. *Indian J. Pathol. Microbiol.* 2016; 59(1): 25–30. DOI: 10.4103/0377-4929.178217
37. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Камаев А.А., Пшенников А.С. Мжаванадзе Н.Д. Концентрация матриксных металлопротеиназ и ионов магния при варикозной болезни вен нижних конечностей. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2016; (22)4: 24–29.
38. Шевела А.И., Новак Е.В., Серяпина Ю.В., Морозов В.В., Воронина Е.Н. Полиморфные варианты генов матриксных металлопротеиназ и VEGF — предикторы варикозной болезни? *Фундаментальные исследования*. 2014; 10(7): 1399–1403.
39. Pocock E.S., Alsaigh T., Mazor R., Schmid-Schonbein G.W. Cellular and molecular basis of venous insufficiency. *Vasc. Cell.* 2014; 6(1): 24. DOI: 10.1186/s13221-014-0024-5
40. Потапов М.П., Ставер Е.В. Клинико-лабораторные критерии неспецифической дисплазии соединительной ткани как предикторы рецидива варикозной болезни нижних конечностей. *Флебология*. 2013; 7(4): 25–32.
41. Студенкова В.В., Севергина Л.О., Дзюндзе А.Н., Коровин И.А. Механизмы развития и особенности варикозной болезни вен нижних конечностей в детском и молодом возрасте. *Архив патологии*. 2017; 79(4): 56–60. DOI: 10.17116/patol201779456-60
42. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Рудакова И.Н., Пшенников А.С., Никифорова Л.В. Гипергомоцистемия и возможности ее коррекции при посттромботическом синдроме нижних конечностей. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия Медицина*. 2016; 1: 61–67.
43. Сушков С.А., Небылицин Ю.С., Самсонова И.В., Клопова В.А., Пасевич Д.М., Демидов С.И., Кондратьева В.И. Нарушение структуры и функции эндотелия кровеносных сосудов при экспериментальном посттромботическом синдроме. *Смоленский медицинский альманах*. 2018; 4: 202–204.
44. Игнатъев И.М. *Реконструктивная хирургия посттромботической болезни*. Казань: Медицина; 2017. 172 с.
45. Лазарев С.М., Шилко В.Г., Кузнецов А.А. Состояние сердечной деятельности у больных с варикозной болезнью вен нижних конечностей. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2010; 169(1): 89–95.
46. Леухненко И.Н. Особенности ремоделирования сердца у пациентов, страдающих варикозной болезнью нижних конечностей. *Фундаментальные исследования*. 2013; 9(6): 1034–1037.
47. Леухненко И.Н., Теплякова О.Н., Гришина И.Ф. Особенности адаптивных реакций правого желудочка и сосудов малого круга кровообращения в ответ на вертикализацию у пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей. *Уральский медицинский журнал*. 2015; 125(2): 117–121.
48. Гаврилов С.Г., Москаленко Е.П., Ефремова О.И. Влияет ли расширение внутритазовых вен на симптомы хронического заболевания вен у пациенток с сочетанной варикозной болезнью таза и нижних конечностей? *Флебология*. 2019; 13(2): 112–118. DOI: 10.17116/flebo201913021112

49. Ткаченко Б.И., Евлахов В.И., Поясов И.З. Гемодинамические механизмы снижения венозного возврата и параметров легочного кровообращения при экспериментальной ишемии миокарда. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2009; 147(1): 31–35. DOI: 10.1007/s10517-009-0455-9
50. Юров А.Ю. Динамические компоненты взаимосвязи параметров преднагрузки сердца — венозного возврата и центрального венозного давления. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2011; 97(1): 47–56.
51. Лутра А. *ЭхоКГ понятным языком*. Богачев А.А., редактор. М.: Практическая медицина; 2017. 224 с.
52. Рыбакова М.К., Митьков В.В., Балдин Д.Г. *Эхокардиография от М.К. Рыбаковой*. 2-е изд. М.: Видар; 2018. 600 с.
53. Камышников, Л.А., Ефремова О.А. Диастолическая дисфункция при хронической сердечной недостаточности — основные диагностические параметры и критерии тяжести. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*. 2009; 4(59): 9–13.

## References

- Caggiati A. Venous valves: gateway to the circulation. *Medicographia*. 2016; 38 (2): 135–141. Available at: <https://www.medicographia.com/2017/03/editorial-n127/>. Accessed November 01, 2019.
- Gloviczki P., Yao J. *Handbook of venous disorders Guidelines of the American Venous Forum*. 3<sup>rd</sup> ed. London: Arnold; 2009. 769 p.
- Bergan J.J., Bunke N., editors. *The vein book*. 2<sup>nd</sup>ed. Oxford University press; 2014. 568 p.
- Shval'b P.G., Ukhov Yu.I. *Patologiya venoznogo vozvrata iz nizhnikh konechnostei [Pathology of venous return from the lower extremities]*. Ryazan': Tigel'; 2009. 152 p. (In Russ.).
- Cronenwett J.L., Johnston K.W. *Rutherford's vascular surgery*. 8<sup>th</sup>ed. Elsevier; 2014. 2784 p.
- Kulikov V.P. *Osnovy ul'trazvukovogo issledovaniya sudov [Basics of ultrasound examination of blood vessels]*. Moscow: Vidar; 2015. 392 p. (In Russ.).
- Potapov M.P., Staver E.V. Peculiar features of pathological reflux in the patients with primary varicosis of the lower extremities in the system of great saphenous vein. *Flebologiya*. 2013; 7(1): 17–21 (In Russ., English abstract).
- Calotă F. Endoscopic and ultrasonographic observations of damaged venous valves. *Medicographia*. 2016; 38(2): 141–148. Available at: <https://www.medicographia.com/2016/12/endoscopic-and-ultrasonographic-observations-of-damaged-venous-valves/>. Accessed November 01, 2019.
- Kalinin R.E., Suchkov I.A., Shanaev I.N., Puchkova G.A. *Klapannaya nedostatochnost' pri varikoznoi bolezni ven nizhnikh konechnostei [Valvular insufficiency with varicose veins of the lower extremities]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 112 p. (In Russ.).
- Sapelkin S.V., Timina E.I., Dudareva A.S. Khronicheskie zabolevaniya ven: funktsiya klapanov i leukotsitarno-epitelial'noe vzaimodeistvie, vozmozhnosti farmakoterapii [Chronic venous disease: the function of the valves and leukocyte-epithelial interactions, and the possibilities of pharmacotherapy]. *Angiologiya i Sosudistaya Khirurgiya*. 2017; (23)3: 1–8 (In Russ., English abstract).
- Shval'b P.G., Stoiko Yu.M. *Ocherki terapevticheskoi flebologii [Essays in therapeutic phlebology]*. Ryazan': Uzorech'e; 2011. 288 p. (In Russ.).
- Sushkov S.A., Myadelets O.D. Comparative analysis of morphological alterations in deep veins in different forms of primary varicosis. *Flebologiya*. 2012; 6(3): 46–51 (In Russ., English abstract).
- Sushkov S.A., Samsonova I.V., Golyshevich M.M. Expression of type IV and VI collagens in the walls of the superficial and deep veins of the patients presenting with primary varicose veins of the lower extremities. *Flebologiya*. 2014; 8(4): 4–11 (In Russ., English abstract).
- Krstich R.V. *Atlas mikroskopicheskoi anatomii cheloveka [Atlas of microscopic human anatomy]*. Moscow: Mirio-brazovanie; 2010. 608 p. (In Russ.).
- Zolotukhin I.A., Seliverstov E.I., Zakharova E.A., Kirienko A.I. Isolated phlebectomy leads to disappearance of great saphenous vein reflux. *Flebologiya*. 2016; 10(1): 8–18 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/flebo20161018-16
- Zolotukhin I.A., Karalkin A.V., Yarich A.N., Seliverstov E.I., Kirienko A.I. Dissection of the perforating veins does not improve the results of phlebectomy. *Flebologiya*. 2012; 6(3): 16–19 (In Russ., English abstract).
- Kalinin R.E., Suchkov I.A., Shanaev I.N., Puchkova G.A., Gryaznov S.V., Baranov S.V. Evaluation of the results of phlebectomy without ligation of incompetent perforating veins in primary varicose veins of lower extremities. *Vestnik Khirurgii im. I.I. Grekova*. 2017; 176(1): 46–51 (In Russ., English abstract). DOI: 10.24884/0042-4625-2017-176-1-46-51
- Sannikov A.B., Emel'yanenko V.M., Rachkov M.A. The specific anatomical features of the structure of the calf intramuscular veins in the healthy subjects and in the patients presenting with chronic venous disease: the data obtained by multi-spiral computed phlebography. *Flebologiya*. 2018; 12(4): 292–299 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/flebo201812041292
- Malinin A.A., Dyurzhanov A.A., Pryadko S.I., Dzhabaeva M.S., Sergeev S.Yu. Comparative evaluation of



- treatments for various types of isolated varicose veins. *Annaly Khirurgii*. 2015; 1: 41–48 (In Russ., English abstract).
20. Goldman M.P., Guex J.J., Weiss R.A. *Sclerotherapy. Treatment of varicose and telangiectatic leg veins*. 5<sup>th</sup> ed. Elsevier; 2011; 402 p.
  21. Zolotukhin I.A., Gavrilov S.G., Kirienko A.I. Phlebology today. *Annaly Khirurgii*. 2016; 21(1–2): 19–25 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18821/1560-9502-2016-21-1-19-25
  22. Stoiko Yu.M., Gudymovich V.G., Nikitina A.M. Endotelial'naya disfunktsiya s pozitsii sovremennoi otsenki patogeneza varikoznoi transformatsii ven nizhnikh konechnostei i vozmozhnosti ee korrektsii [Endothelial dysfunction from the position of modern assessment of the pathogenesis of varicose veins of the lower extremities and the possibility of its correction]. *Khirurgiya. Appendix to the Journal Consilium Medicum*. 2012; 1: 10–13 (In Russ., English abstract).
  23. Shval'b P.G. Shval'b A.P., Kachinskii A.E. The morphological basis of the CEAP clinical classification and its therapeutic significance. *Flebologiya*. 2012; 6(3): 10–15 (In Russ., English abstract).
  24. Voinov V.A. *Patofiziologiya serdtsa i sosudov [Pathophysiology of heart and blood vessels]*. Moscow: Binom; 2017. 208 p. (In Russ.).
  25. Buján J., Ortega M.A., Mesa-Ciller C., Sainz F., Leal J. Hypoxia, inflammation, and the occurrence of venous reflux and its interaction with aging. *Medicographia*. 2016; 38(2): 162–169. Available at: [www.medicographia.com/2017/01/hypoxia-inflammation-and-the-occurrence-of-venous-reflux-and-its-interaction-with-aging/](http://www.medicographia.com/2017/01/hypoxia-inflammation-and-the-occurrence-of-venous-reflux-and-its-interaction-with-aging/). Accessed November 01, 2019.
  26. Zhang J., Liu Q., Fang Z. Hypoxia induces the proliferation of endothelial progenitor cells via upregulation of Apelin/APLNR/MAPK signaling. *Mol. Med. Rep.* 2015; 13(2): 1801–1806. DOI: 10.3892/mmr.2015.4691
  27. Lim C.S., Kiriakidis S., Paleolog E.M., Davies A.H. Increased activation of the hypoxia inducible factor pathway in varicose veins. *J. Vasc. Surg.* 2012; 55(5): 1427–1439. DOI: 10.1016/j.jvs.2011.10.111
  28. Lee J.D., Yang W.K., Lee T.H. Increased expression of hypoxia-inducible factor-1a and Bcl-2 in varicocele and varicose veins. *Ann. Vasc. Surg.* 2012; 26(8): 1100–1105. DOI: 10.1016/j.avsg.2011.12.014
  29. Lim C.S., Kiriakidis S., Sandison A., Paleolog E.M., Davies A.H. Hypoxia-inducible factor pathway and diseases of the vascular wall. *J. Vasc. Surg.* 2013; 58(1): 219–230. DOI: 10.1016/j.jvs.2013.02.240
  30. Andriyashkin V.V., Bogachev V.Yu., Sapelkin S.V., Stoiko Yu.M., Chupin A.V. *Posttromboticheskaya bolezni v klinicheskoi praktike. Realii i perspektivy [Post-thrombotic disease in clinical practice. Realities and prospects]*. Yu.M. Stoiko, editor. Moscow: Remder; 2017. 51 p. (In Russ.).
  31. Soroka V.V. *Venoznye trombozy i varikoz [Venous thrombosis and varicose veins]*. Saint Peterburg: IPK Beresta; 2019. 368 p. (In Russ.).
  32. Sokologorskii S.V. Glycocalyx — birth of a new clinical paradigm. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2018; 63(4): 22–29 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/anaesthesiology201804122
  33. Shevchenko Yu.L., Stoiko Yu.M. *Osnovy klinicheskoi flebologii [Fundamentals of clinical phlebology]*. Moscow: Shiko; 2013. 336 p. (In Russ.).
  34. Kalinin R.E., Suchkov I.A., Pshennikov A.S., Rudakova I.N., Isakov S.A. The level of nitric oxide in post-thrombotic syndrome. *Rossiiskii Mediko-Biologicheskii Vestnik imeni Akademika I.P. Pavlova*. 2016; 24(2): 79–85 (In Russ., English abstract).
  35. Kucukguven A., Khalil R.A. Matrix metalloproteinases as potential targets in the venous dilation associated with varicose veins. *Curr. Drug. Targets*. 2013; 14(3): 287–324. DOI: 10.2174/138945013804998972
  36. Nalk B., Kumar M., Khanna A.K., Suman P.K. Clinico-histopathological study of varicose veins and role of matrix metalloproteinases-1, matrix metalloproteinases-9 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in varicose vein formation. *Indian J. Pathol. Microbiol.* 2016; 59(1): 25–30. DOI: 10.4103/0377-4929.178217
  37. Kalinin R.E., Suchkov I.A., Kamaev A.A., Pshennikov A.S., Mzhavanadze N.D. Kонтсентратсия matriksnykh metalloproteinaz i ionov magniya pri varikoznoi bolezni ven nizhnikh konechnostei [Concentration of matrix metalloproteinases and magnesium ions in varicose veins of the lower extremities]. *Angiologiya i Sosudistaya Khirurgiya*. 2016; (22)4: 24–29 (In Russ., English abstract).
  38. Shevela A.I., Novak E.V., Seryapina Yu.V., Morozov V.V., Voronina E.N. Whether polymorphisms in the genes of matrix metalloproteinases and VEGF predictors of varicose disease? *Fundamental'nye Issledovaniya*. 2014; 10(7): 1399–1403 (In Russ., English abstract).
  39. Pocock E.S., Alsaigh T., Mazor R., Schmid-Schonbein G.W. Cellular and molecular basis of venous insufficiency. *Vasc. Cell*. 2014; 6(1): 24. DOI: 10.1186/s13221-014-0024-5
  40. Potapov M.P., Staver E.V. Clinical and laboratory criteria for non-specific connective tissue dysplasia as a predictors of recurrent lower limb varicose veins. *Flebologiya*. 2013; 7(4): 25–32 (In Russ., English abstract).
  41. Studenkova V.V., Severgina L.O., Dzyundze A.N., Korovin I.A. Lower extremity varicose veins in childhood and at a young age: Mechanism of development and specific features. *Arkhiv Patologii*. 2017; 79(4): 56–60 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/patol201779456-60
  42. Kalinin R.E., Suchkov I.A., Rudakova I.N., Pshennikov A.S., Nikiforova L.V. Hyperhomocysteinemia and its correction in postthrombotic syndrome of the lower limbs. *Vestnik Rossiiskogo Universiteta Druzhby Narodov. Seriya Meditsina*. 2016; 1: 61–67 (In Russ., English abstract).



43. Sushkov S.A., Nebylicin Yu.S., Samsonova I.V., Klopo-va V.A., Pasevich D.M., Demidov S.I., Kondrat'eva V.I. Narushenie struktury i funkcii endoteliya krovenosnyh sosudov pri eksperimental'nom posttromboticheskom syndrome [Disturbances of the structure and function of blood vessels endothelium in experimental post-thrombotic syndrome]. *Smolenskij medicinskij al'manah*. 2018; 4: 202–204 (In Russ., English abstract).
44. Ignat'ev I.M. *Rekonstruktivnaya khirurgiya posttromboticheskoi bolezni [Reconstructive surgery of post-thrombotic disease]*. Kazan': Meditsina; 2017. 172 p. (In Russ.).
45. Lazarev S.M., Shilko V.G., Kuznetsov A.A. State of cardiac activity in patients with varicose disease of the lower extremity veins. *Vestnik Khirurgii im. I.I. Grekova*. 2010; 169(1): 89–95 (In Russ., English abstract).
46. Leukhnenko I.N. Features of myocardial remodeling in patients with the lower-extremity venous disease. *Fundamental'nye Issledovaniya*. 2013; 9(6):1034–1037 (In Russ., English abstract).
47. Leukhnenko I.N., Teplyakova O.N., Grishina I.F. Features of adaptive responses of the right ventricle and the pulmonary vascular circulation in orthostasis in patients with lower extremity venous disease. *Ural'skii Meditsinskii Zhurnal*. 2015; 125(2): 117–121 (In Russ., English abstract).
48. Gavrilov S.G., Moskalenko E.P., Efremova O.I. Does intrapelvic veins enlargement influence symptoms of chronic venous disease in patients with concomitant varicose veins of pelvis and lower extremities? *Flebologiya*. 2019; 13(2): 112–118 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/flebo201913021112
49. Tkachenko B.I., Evlakhov V.I., Poyasov I.Z. Hemodynamic mechanisms of reduction of venous return and pulmonary circulation during experimental myocardial ischemia. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2009; 147(1): 31–35. DOI: 10.1007/s10517-009-0455-9
50. Yurov A.Yu. Dynamic components of interrelation among the parameters of heart preload, venous return and central venous pressure. *Rossiiskii Fiziologicheskii Zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2011; 97(1): 47–56 (In Russ., English abstract).
51. Lutra A. *EkhoKG ponyatnym yazykom [EchoCG in clear language]*. Bogachev A.A., editor. M.: Prakticheskaya meditsina; 2017. 224 p. (In Russ.).
52. Rybakova M.K., Mit'kov V.V., Baldin D.G. *Ekhokardiografiya ot M.K. Rybakovoi [Echocardiography from M.K. Rybakova]*. 2<sup>nd</sup>ed. M.: Vidar; 2018. 600 p. (In Russ.).
53. Kamyshnikova L.A., Efremova O.A. Diastolic dysfunction in chronic cardiac insufficiency — basic diagnostic parameters and criteria of severity. *Nauchnye Vedomosti Belgorodskogo Gosudarstvennogo Universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya*. 2009; 4(59): 9–13 (In Russ., English abstract).

## Сведения об авторе / Information about the author

**Шанаев Иван Николаевич** — кандидат медицинских наук, врач отделения ультразвуковой и функциональной диагностики Рязанского областного клинического кардиологического диспансера.

ORCID iD 0000-0002-8967-3978

Контактная информация: e-mail: [c350@yandex.ru](mailto:c350@yandex.ru), тел.: +7 (920) 969-08-15;

ул. Зубковой, д. 26, корп. 1, кв. 399, г. Рязань, 390048, Россия

**Ivan N. Shanaev** — Cand. Sci. (Med.), Ultrasound Specialist, Department of Ultrasound and Functional Diagnostics, Ryazan Regional Clinical Cardiology Dispensary.

ORCID iD 0000-0002-8967-3978

Contact information: e-mail: [c350@yandex.ru](mailto:c350@yandex.ru), phone: +7 (920) 969-08-15;

Zubkovoy str., 26/1, apt. 399, Ryazan, 390048, Russia