

Что первично: Воспаление или снижение венозного тонуса

Гемодинамика как пусковой фактор развития ХЗВ

Lee BB et al. Venous hemodynamic changes in lower limb venous disease: the UIP consensus according to scientific evidence. *Int Angiol*, 2016; 35(3):236-352

При ↑ давления в венозной системе нижних конечностей до 80 мм рт. ст.:

- меняется форма вены из гантелевидной в эллипсоидную, затем округлую;
- ↑ венозная емкость.

Nicolaides AN et al. Investigation of chronic venous insufficiency: A consensus statement. *Circulation*, 2000; 102(20):126-63

1. Остаточная венозная гипертензия возникает в скомпрометированной венозной системе во время движения из-за того, что не происходит ↓ внутривенозного давления.
2. При постнагрузочном давлении до 70-80 мм рт. ст. у большинства пациентов есть венозные трофические язвы.
3. При встрече двух потоков крови (анте- и ретроградного) в подклапанном пространстве формируется т.н. «камера напряжения» + locus minoris resistentiae (↓ резистентности венозной стенки из-за повреждений или генетических аномалий) → аневризматический varix.

1. Mansilha A, Sousa J. Pathophysiological Mechanisms of Chronic Venous Disease and Implications for Venoactive Drug Therapy. *Int J Mol Sci*, 2018; 19(6):1669.

2. Богачев В.Ю. с соавт. Патогенетическое обоснование флеботропной терапии хронических заболеваний вен. *Амбулаторная хирургия*, 2019; (3-4):19-33.

Под воздействием факторов риска (наследственность, женский пол, статические нагрузки и др.) возникают гемодинамические изменения (↑ венозного гидростатического давления, ↓ напряжения сдвига) → ↑ тонуса стенки вены, дисфункция венозных клапанов → ↑ активности и концентрации матриксных металлопротеиназ (MMPs) → релаксация гладкомышечных клеток венозной стенки → ↑ дилатации стенки вены → активация (механотрансдукция) эндотелия с ↑ экспрессии:

- медиаторов воспаления IL-1, -6, -8, фактор некроза опухоли-альфа (TNF-α), IFN-γ и др.;
- факторов HIF, VEGF, VCAM, TGF-β*;
- ↑ протромботической активности фактора Виллебранда(vWF), ингибитора активатора плазминогена (PAI-1);
- молекул клеточной адгезии (P- и L-selectin) → роллинг и плотная адгезия лейкоцитов → лейкоцитарная инфильтрация → деструкция коллагена.

*HIF (hypoxia-inducible factors) – фактор, индуцируемый гипоксией, VEGF (vascular endothelial growth factor) – сосудистый эндотелиальный фактор роста, VCAM (vascular cell adhesion molecule) – молекула адгезии сосудистых клеток, TGF-β (transforming growth factor) – трансформирующий фактор роста.

Регуляция экспрессии и активации MMP

1. Активатор урокиназы плазминогена (uPA), связываясь с рецептором uPAR, запускает переход плазминогена в плазмин → перевод proMMP в MMP.
2. Активация MMPs регулируется внеклеточным индуктором матриксных металлопротеиназ (EMMPRIN) – экспрессируется в периульцерозных тканях, являющимися уязвимыми к активации лейкоцитов и измерениям венозного давления.
3. Экспрессия MMPs также частично регулируется митоген-активированными

протеинкиназами (МАРК).

Схема индукции воспалительной реакции при ХЗВ

Венозное давление, напряжение сдвига (shear stress), растяжение стенки → активация MMPs через ↑ регуляции фактора индукции гипоксии (HIF) → деградация экстрацеллюлярного матрикса (ECM), релаксация гладкомышечных клеток сосудистой стенки (VSMC) через освобождение гиперполяризующего фактора эндотелия (EDHF), ингибция захвата ионов Ca^{++} → активация эндотелиальных клеток → лейкоцитарная инфильтрация → провоспалительное состояние венозной стенки → дальнейшее повреждение и ↑ проницаемости сосудистой стенки → локальные протромботические аномалии.

Механизм активации эндотелия при ↑ венозного давления

↑ секреции факторов роста вследствие избыточной стимуляции сосудистых гладкомышечных клеток (VSMCs), эндотелиальных клеток (EC), внеклеточного матрикса (ECM) → пролиферация VSMCs → ↑ уровня VEGF, PDGF, ангиотензина-1 и -2, фактора роста фибробластов (FGF-β) → нарушение нормальной структуры венозной стенки, нарушение баланса синтеза коллагена, выброс тканевых ингибиторов и MMPs → активация эндотелиальных клеток/эндотелиальная дисфункция → ↑ уровня NO, простациклина, TNF-α, MCP-1, ICAM-1, VCAM-1 → ↑ лейкоцитарной адгезии и миграции.

Воспаление как пусковой фактор развития ХЗВ

Pascarella L et al. Mechanisms in experimental venous valve failure and their modification by Daflon 500 mg. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2008; 35(1):102-10

При установке А-В фистулы бедренных артерии и вены крысы через 21 день наблюдалась прогрессирующая инфильтрация лимфоцитами венозной стенки.

das Graças C de Souza M et al. Protective Effects of Micronized Purified Flavonoid Fraction (MPFF) on a Novel Experimental Model of Chronic Venous Hypertension. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2018; 55(5):694-702

При лигировании вен у хомячков венозные изменения возникли только через 6-8 нед., чем предшествовала лейкоцитарная инфильтрация венозной стенки.

Tiway SK et al. Study of association of varicose veins and inflammation by inflammatory markers. Phlebology, 2020; 35(9):679-685

У 40 пациентов с варикозной болезнью (ВБ) С2-3, подтвержденной при УЗАС, в образцах крови из поверхностных вен верхней конечности (ВВК) и варикозных вен нижней конечности (ВНК), взятых горизонтальном положении тела, обнаружено достоверное ↑ уровня гемоглобина, фибриногена, IL-6.

Lattimer CR et al. Are Inflammatory Biomarkers Increased in Varicose Vein Blood? Clin Appl Thromb Hemost, 2016; 22(7):656-64

В образцах крови из варикозных ВНК от 24 пациентов с ВБ С2-6, взятых в сидячем положении тела, обнаружено ↑ уровня IL-6 и -8 и протеин-хемоаттрактанта моноцитов-1 (MCP-1).

Tisato V et al. Endothelial Cells Obtained from Patients Affected by Chronic Venous Disease Exhibit a Pro-Inflammatory Phenotype. PLoS One. 2012; 7(6)

Эндотелий варикозных вен, полученный у 54 пациентов с ВБ С2-5 после хирургического лечения, характеризуется:

- нарушением целостности клеток;
- ↑ межклеточных промежутков;
- наличием слущенных клеток;
- адгезией эритроцитов;
- наличием микроворсинок на поверхности клеток;
- ↓ способностью к миграции;
- ↑ пролиферативной активностью;
- ↑ экспрессии остеопротегерина (OPG) – остеокласт-ингибирующего фактора, тормозящего резорбцию костной ткани, вызывающего кальциноз сосудов, обладающего провоспалительной активностью в отношении эндотелия.

Tisato V et al. Modulation of circulating cytokine-chemokine profile in patients affected by chronic venous insufficiency undergoing surgical hemodynamic correction. J Immunol Res, 2014; 2014:473765

В образцах крови из варикозных вен, взятых у 32 пациентов с ВБ С2-4 после гемодинамической хирургии (CHIVA), было обнаружено ↑ уровня:

- RANTES – хемокина, обеспечивающий рекрутинг Т-лимфоцитов в зоне воспаления;
- EGF – эпидермального фактора роста, стимулирующего пролиферацию эпителиальных клеток;
- PDGF – тромбоцитарного фактора роста, стимулирующего пролиферацию фибробластов.

Taengsakul N et al. Inflammatory Responses in Varicose Veins Surgery: Conventional Venous Stripping and Endovenous Radiofrequency Ablation (EV-RFA). J Vasc Endovasc Therapy, 2019; 4(9)

В образцах крови из варикозных вен, взятых у 59 пациентов с ХЗВ после кроссэктомии, стриппинга (n = 27), РЧА (n = 32) отмечено ↑ уровня IL-6 и СРБ перед и через 24 ч после любого вмешательства.

Lattimer CR et al. Validation of a Gravitational Model to Study Local Endogenous Biomarkers in Chronic Venous Insufficiency. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2018; 56(6); 865-873

В образцах крови, взятых у 14 пациентов с ХЗВ С4а-b, отмечено ↓ уровня аннексина V и MMP при нахождении в горизонтальном положении и при использовании компрессии.

Возможности фармакотерапии при ХЗВ

Shoab SS et al. Endothelial Activation Response to Oral Micronised Flavonoid Therapy in Patients with Chronic Venous Disease - a Prospective Study. Eur J Vasc Endovasc Surg, 1999; 17:313-318

Роль микронизированной очищенной фракции флавоноидов (МОФФ, MPFF) состоит в подавлении центральных компонентов венозного воспаления в стенках и клапанах вен у пациентов с ХЗВ:

- ↓ экспрессии адгезивных молекул ICAM-1 и -2, VCAM-1, Р- и L-селектина, VLA-4 ;
- ↓ адгезии и миграции лейкоцитов;
- ↓ инфильтрации венозной стенки лейкоцитами.

Pascarella L et al. Mechanisms in experimental venous valve failure and their modification by Daflon 500 mg. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2008; 35(1):102-10

Применение Детралекса® ↓ лейкоцитарную инфильтрацию клапанов и объем рефлюкса через

21 день после его наложения.

das Graças C de Souza M et al. Protective Effects of Micronized Purified Flavonoid Fraction (MPFF) on a Novel Experimental Model of Chronic Venous Hypertension. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2018; 55(5):694-702

Применение МОФФ ↓ уровень роллинга и плотной адгезии лейкоцитов через 10 дней после лигирования вен при сохранении максимальной плотности капилляров и их минимального просвета.

Суковатых Б.С. с соавт. Эффективность детрагеля при лечении варикотромбофлебита у лиц пожилого и старческого возраста. Ангиология и сосудистая хирургия, 2020; 26(1): 69-73

У 60 пациентов с отягощенным соматическим статусом и варикотромбофлебитом после кроссэктомии было назначено местное использование Детрагеля® 3 р./сут в течение 7 дней стационара + 30 дней после выписки → > быстрое купирование боли и отека.

Bogachev VYu. Effectiveness of micronized purified flavonoid fraction-based conservative treatment in chronic venous edema. Phlebolympology, 2020; 27(2):70-80

Лечебная комбинация: компрессия + MPFF + местное лечение + хирургическое вмешательство > выраженно ↓ венозный объем.

Ruffini I et al. Efficacy of Topical Treatment with Aescin + Essential Phospholipids Gel in Venous Insufficiency and Hypertension. Angiology, 2004; 1:19-21

При применении Детрагеля® наблюдалось ↑ pO₂ у 88% пациентов на 28%.

Выводы

1. ХЗВ – полиэтиологическое заболевание с подтверждением значимости воспалительного компонента.
2. В основе развития ХЗВ лежат гемодинамические нарушения, а варикозная трансформация стенки вены определяется ее локальными упруго-эластическими свойствами (locus minoris resistentiae).
3. ↓ способности венозной стенки противостоять ↑ давления предшествует ее лейкоцитарная инфильтрация, которая может приводить к ремоделированию тканевого матрикса.
4. Экспериментальные исследования подтверждают роль лейкоцитарно-эндотелиального взаимодействия в развитии венозной дилатации, рефлюкса и повреждения микроциркуляторного русла.
5. Хирургическое вмешательство ассоциируется с усилением воспалительной реакции, что может лежать в основе прогрессирования ХЗВ.
6. МОФФ обладает выраженной противовоспалительной активностью, что определяет потенциальные точки приложения в рамках первичной и вторичной профилактики ХЗВ.

Состав

Гепарин натрия 100,0 МЕ, эссенциальные фосфолипиды 10,0 мг, эсцин 10,0 мг.

Показания к применению

Терапия симптомов хронических заболеваний вен. Варикозная болезнь с симптоматикой в виде боли, отеков, ощущения тяжести и усталости в ногах, ночных судорог икроножных мышц и с признаками в виде телеангиэктазий (сосудистые звездочки и сеточки) и варикозных вен. Поверхностный флебит, тромбофлебит. Гематомы при травмах, включая спортивные растяжения и ушибы. Послеоперационные гематомы без нарушения целостности кожных покровов.

Способ применения и дозы

Наружно. Гель наносят тонким слоем на проблемный участок кожи и равномерно распределяют легкими массирующими движениями: 2-3 раза в сутки ежедневно до исчезновения симптомов.

Продолжительность лечения — не более 15 дней. Возможность проведения более длительного курса лечения определяется врачом.

Противопоказания

Гиперчувствительность к компонентам препарата, геморрагический диатез (в т.ч. тромбоцитопеническая пурпура), гемофилия, нарушение целостности кожных покровов в месте нанесения препарата (открытые раны, язвенно-некротические поражения), ожоги, экзема, кожные инфекции. Противопоказан к применению на слизистых. Возраст до 18 лет.

Особые указания

Нанесение геля на слизистые оболочки противопоказано. Избегать попадания в глаза. При развитии аллергических реакций немедленно прекратить применение препарата и обратиться к врачу. Взаимодействие с другими лекарственными средствами*. Нельзя наносить на кожу одновременно с другими лекарственными препаратами для наружного применения.

Беременность и период кормления грудью

До настоящего времени не было сообщений о нежелательных эффектах в отношении матери и плода при применении препарата беременными женщинами. Применение во время беременности и в период лактации возможно только в тех случаях, когда ожидаемая польза терапии для матери превышает потенциальный риск для плода, поэтому перед применением препарата следует проконсультироваться с врачом.

Влияние на способность управлять автомобилем и выполнять работы, требующие высокой скорости психических и физических реакций

Исследований по изучению влияния препарата на способность водить автомобиль и управлять механизмами не проводилось.

Побочное действие

Очень редко: контактный дерматит, крапивница, кожная сыпь, кожный зуд, бронхоспазм. При местном применении эсцина сообщалось о единичных случаях развития острых анафилактических реакций.

Фармакологические свойства

Комбинированный препарат, оказывает местное антикоагулянтное, противовоспалительное, вено tonизирующее и антиагрегантное действие, снижает проницаемость вен, улучшает микроциркуляцию.

Форма выпуска

Гель для наружного применения.

Номер регистрационного удостоверения: ЛП-001044.

*Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

Детралекс®: краткая информация по безопасности**Состав**

- Очищенная микронизированная флавоноидная фракция 500 мг: диосмин 450 мг, флавоноиды в пересчете на гесперидин 50 мг.
- Очищенная микронизированная флавоноидная фракция 1000 мг: диосмин 900 мг, флавоноиды в пересчете на гесперидин 100 мг.

Показания к применению

Терапия симптомов хронических заболеваний вен (устранение и облегчение симптомов).

Терапия симптомов венозно-лимфатической недостаточности: боль, судороги нижних конечностей, ощущение тяжести и распирания в ногах, «усталость» ног.

Терапия проявлений венозно-лимфатической недостаточности: отеки нижних конечностей, трофические изменения кожи и подкожной клетчатки, венозные трофические язвы.

Симптоматическая терапия острого и хронического геморроя.

Способ применения и дозы

Венозно-лимфатическая недостаточность – 1000 мг в сутки.

Острый геморрой – до 3000 мг в сутки.

Хронический геморрой – 1000 мг в сутки.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к активным компонентам или к вспомогательным веществам, входящим в состав препарата.

Беременность и период грудного вскармливания (опыт применения ограничен или отсутствует).

Детский возраст до 18 лет (опыт применения отсутствует).

Дополнительно для Детралекс® суспензия 1000 мг: Непереносимость фруктозы.

Особые указания

Назначение препарата не заменяет специфического лечения заболеваний прямой кишки и анального канала. Если симптомы геморроя сохраняются после рекомендуемого курса лечения, следует пройти осмотр у проктолога, который подберет дальнейшую терапию.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Не отмечалось. Следует информировать лечащего врача обо всех принимаемых препаратах.

Беременность/Период грудного вскармливания

Предпочтительно не применять препарат.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Не влияет.

Побочное действие

Часто: диарея, диспепсия, тошнота, рвота.

Нечасто: колит.

Редко: головокружение, головная боль, общее недомогание, кожная сыпь, кожный зуд, крапивница.

Неуточненной частоты: боль в животе, изолированный отек лица, губ, век.

В исключительных случаях – ангионевротический отек.

Фармакологические свойства

Детралекс® обладает вентонизирующим и ангиопротективным свойствами. Препарат уменьшает растяжимость вен и венозный застой, снижает проницаемость капилляров и повышает их резистентность.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Номер регистрационного удостоверения: ЛП-003635, ЛП-004247, П N011469/01.

*Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата или получите консультацию специалиста.