

В.Ю. БОГАЧЕВ^{1,2}, д.м.н., профессор, **Б.В. БОЛДИН**¹, д.м.н., профессор,
С.В. РОДИОНОВ¹, д.м.н., профессор, **О.В. ДЖЕНИНА**², к.м.н.

Возможности фармакотерапии нарушений венозного оттока и микроциркуляции при хронических заболеваниях вен нижних конечностей.

По мотивам консенсуса Международного союза флебологов (UIP)

Хронические заболевания вен (ХЗВ) представляют собой наиболее частую патологию периферических сосудов, в развитии которой участвуют различные патогенетические механизмы, приводящие к функциональным и структурным нарушениям венозной и лимфатической системы нижних конечностей. Одним из актуальных направлений в коррекции различных стадий и форм ХЗВ служит фармакологическая терапия с первоочередным использованием флеботропных препаратов (син.: флебопротекторы, веноактивные препараты (ВАП)). В настоящем обзоре представлены самые современные данные, касающиеся влияния флеботропных препаратов на макро- и микрогемодинамику при ХЗВ.

Ключевые слова: хронические заболевания вен, флеботропные препараты, МОФФ, Детралекс

На протяжении последнего десятилетия ВАП широко и успешно используют при различных проявлениях ХЗВ и их осложнениях. Несмотря на многочисленность, все флебопротекторы можно разделить на пять больших групп. Самая малочисленная из них — это альфа-бензопироны, единственным представителем которой является кумарин (в РФ не зарегистрирован). Гамма-бензопироны, так же известные, как биофлавоноиды, включают в себя диосмин, микролизированную очищенную флавоноидную фракцию (МОФФ, Детралекс[™]) и рутозиды, которые представлены рутином, троксерутином и гидроксиэтилрутозидами. Сапонины — экстракты семян конского каштана и иглицы — составляют третью группу. Четвертая группа объединяет различные

растительные экстракты: антоцианы, проантоцианидины (экстракты косточек и красных листьев винограда), а также экстракты гинкго двудольного и центеллы азиатской. К пятой группе отнесены синтетические продукты из семейства хиноновых, представителями которых являются нафазон (в РФ не зарегистрирован) и кальция добезилат.

В последние годы при лечении тяжелых форм ХЗВ, наряду с классическими флебопротекторами, используют препараты из других групп. Например, гликозаминогликаны (сулодексид, ГАГ), которые подобно гепарину обладают высоким аффинитетом к сосудистому эндотелию и демонстрируют как ангиопротективный, так и антитромботический эффект.

Макроциркуляторные нарушения и их коррекция

Венозную макроциркуляцию в нижних конечностях обеспечивают

крупные вены и венулы не менее 1 мм в диаметре. Поверхностная венозная сеть осуществляет отток крови из супраапоневротических тканей и дренирует ее в глубокую венозную систему через перфорантные вены. Благодаря наличию клапанного аппарата вены нижних конечностей обеспечивают отток крови строго по направлению к сердцу.

Венозный тонус и вазоконстрикция

Средний слой (медию) венозной стенки формируют гладкомышечные клетки и эластические волокна. Вместе с тем если глубокие вены демонстрируют хорошую растяжимость, то поверхностные, напротив, достаточно ригидны и слабо реагируют на повышение внутривенозного давления. Гладкомышечные клетки нормальных вен отвечают сокращением на стимуляцию $\alpha 1$ — и $\alpha 2$ -адренорецепторов, лигандами которых выступают адреналин и норадрена-

¹ Кафедра факультетской хирургии №2, РНИМУ им. Н.И. Пирогова

² Первый флебологический центр, Москва

лин эндогенного или экзогенного происхождения. Адекватный венозный тонус поддерживает постоянная адренергическая стимуляция, зависящая от локальной концентрации адреналина и других катехоламинов в рецепторах сосудистой стенки.

Локальная концентрация этих катехоламинов регулируется двумя ферментами: моноаминоксидазой (МАО) и катехол-О-метилтрансферазой (КОМТ). Стимуляция $\alpha 1$ -адренорецепторов приводит к увеличению концентрации внутриклеточного Ca^{2+} и, как результат, сокращению мышц и вазоконстрикции. Таким образом, Ca^{2+} служит одним из важнейших регуляторов венозного тонуса. С другой стороны, стимуляция $\alpha 2$ -рецепторов приводит к уменьшению активности циклического АМФ, а также к вазоконстрикции. В экспериментальных исследованиях веноконстрикторный эффект удавалось блокировать с помощью агонистов $\alpha 1$ - (празозин), $\alpha 2$ - (раувольсцин)-адренорецепторов, а также блокаторов кальциевых каналов. В отличие от здоровых, варикозные вены демонстрируют значительное снижение сократительной способности, несмотря на стимуляцию норадреналином, эндотелином и хлоридом калия. То есть механизм снижения тонуса венозной стенки рецептор-опосредован.

Большинство флеботропных препаратов повышает венозный тонус, действуя через норадреналин. Так, МОФФ и диосмин пролонгируют норадренергическую активность, ингибируя КОМТ, и, таким образом, замедляют метаболизм норэпинефрина, пролонгируя его веноконстрикторный эффект. Гидроксиэтилрутозиды блокируют инактивацию норадреналина, а экстракты семян конского каштана (эсцин) и иглицы выступают агонистами венозных $\alpha 1$ -адренергических рецепторов.

Кроме того, эсцин повышает проницаемость эндотелия для ионов кальция, усиливая веноконстрикторный эффект. Вместе с тем из-за стимуляции образования пор в плазматической мембране под действием эсцина в клетку могут быстро поступать не только ионы кальция, но и высокомолекулярные вещества с развитием внутриклеточного отека. Для МОФФ характерен кальций-независимый механизм.

Высокий аффинитет к венозной стенке был обнаружен у МОФФ, гидроксизилрутозидов и сулодексида. Последний, в частности, продемонстрировал увеличение толщины венозного гликокаликса у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа.

Улучшение параметров плетизмографии было обнаружено при использовании МОФФ, экстракта иглицы и некоторых других ВАП. Положительные гемодинамические эффекты у пациентов с посттромботическим синдромом описаны для сулодексида. Клеточные механизмы, объясняющие терапевтические эффекты других флебопротекторов, до настоящего времени не ясны.

Венозный кровоток

Однонаправленный кровоток к сердцу по венам нижних конечностей обеспечивает дееспособный клапанный аппарат. Венозная стенка и створки клапанов подвергаются со стороны потока крови различным силовым воздействиям, важнейшим среди которых служит напряжение сдвига (*shear stress*), играющее ключевую роль в развитии вено-специфического воспаления и формировании ХЗВ. Направление кровотока и вязкость крови также являются участниками патологических изменений в стенке и клапанах вен. Таким образом, акценты фармакологической терапии ХЗВ следует делать на венозный кровоток и ве-

нозные клапаны, венозный кровоток и напряжение сдвига, а также вязкость крови.

Венозный кровоток и венозные клапаны

В отличие от традиционных представлений, венозные клапаны представляют собой не пассивные мембраны, которые открывают и закрывают просвет сосуда. Благодаря внедрению в клиническую практику ультразвуковой технологии B-flow, позволяющей изучать движение нативного кровотока, механизм работы венозных клапанов стал более понятен. Так, поток венозной крови в нормальных условиях носит прерывистый (пульсирующий) характер и разделяется на проксимальный (прямой поток крови) и вертикальный потоки. Вектор последнего направлен в синус венозного клапана. Вертикальный поток крови предотвращает стаз крови в синусах венозного клапана и обеспечивает физиологическое напряжение сдвига на всей внутренней поверхности клапанной створки. Венозный клапан закрывается тогда, когда давление, которое оказывает вертикальный поток крови, становится выше давления со стороны просвета вены, оказываемого прямым потоком крови. Интересно, что движения ногой в голеностопном суставе при ходьбе увеличивают скорость прямого потока крови, приводя к уменьшению давления в просвете вены и закрытию створок венозных клапанов.

На экспериментальных моделях по экстремальному повышению внутривенозного давления более чем до 90 мм рт. ст. путем создания артерио-венозной фистулы было продемонстрировано постепенное разрушение венозного клапана в течение 6 недель. При этом целевая вена расширялась на 25% и более в сравнении с контрольной, а створки ее клапа-

нов постепенно деградировали по высоте и глубине.

Причиной авальвуляции в условиях повышенного венозного давления стали гранулоциты и макрофаги, которые обильно инфильтрировали стенку вены и створки клапанов. Назначение МОФФ в сравнении с контролем значительно снижало скорость разрушения клапанов в целевой вене и уменьшало рост ретроградного кровотока в течение первых 3 недель. Также был отмечен тренд по уменьшению клеточных инфильтратов в венозной стенке на фоне МОФФ. Кроме этого, в сравнении с контролем МОФФ в дозозависимом режиме ингибировала экспрессию таких молекул клеточной адгезии, как Р-селектин и ICAM-1, снижала лейкоцитарную инфильтрацию и уменьшала количество венозных клапанов подвергшихся апоптозу. Таким образом, МОФФ в условиях флебогипертензии защищает венозные клапаны от разрушения и снижает выраженность гемодинамических нарушений. Причем данный механизм уникален и *in vivo* продемонстрирован только для МОФФ.

Венозный кровоток и напряжение сдвига (shear-stress)

Доказано, что турбулентный, в особенности ретроградный или осцилляторный, поток крови, может инициировать лейкоцитарно-эндотелиальную воспалительную реакцию. И напротив, пульсирующий ламинарный однонаправленный поток крови, благодаря поддержанию физиологического напряжения сдвига на поверхности эндотелия, стимулирует синтез факторов, снижающих сосудистое воспаление. Напряжение сдвига инактивирует лейкоциты, которые отвечают на воздействие быстрой ретракцией псевдоподий, сбросом с поверхности адгезивных молекул и отлипанием от эндотелия. С

другой стороны, низкая или нулевая скорость кровотока с ослаблением или исчезновением напряжения сдвига, напротив, активирует лейкоциты и переводит эндотелий в провоспалительное состояние. Повреждающее напряжение сдвига служит одним из ключевых факторов начальной стадии сосудистого воспаления. Вот почему важно сохранение дееспособного клапанного аппарата, обеспечивающего восстановление нормального потока крови и физиологического напряжения сдвига. Таким образом, защищая венозные клапаны от разрушения, МОФФ обеспечивает сохранение физиологического потока крови, напряжения сдвига и оксигенацию эндотелия.

Вязкость крови

Гемореологические нарушения при ХЗВ прогрессируют по мере увеличения клинического класса и присоединения осложнений. Характерным для ХЗВ служит уменьшение количества плазмы с характерным для воспаления повышением концентрации фибриногена. На этом фоне развивается агрегация эритроцитов в венулах, блокирующая нормальный кровоток и приводящая к тканевой гипоксии. Агрегация эритроцитов и увеличение вязкости крови прогрессивно нарастают по мере увеличения тяжести заболевания. Ряд ВАП снижает агрегацию эритроцитов (экстракт гинкго двудольного), уменьшает вязкость крови (МОФФ, кальция добезилат, ГАГ) и увеличивает скорость движения эритроцитов (МОФФ).

Клапаны в малых венах и венулах

Традиционно считается, что в венах диаметром меньше 22 мм клапаны отсутствуют. Вместе с тем еще в 1934 г. был описан клапанный аппарат в венулах кожи пальцев человека, а затем и в других

частях тела. Большинство микроклапанов в нижних конечностях представлено в венозных сосудах диаметром менее 100 микрометров. Роль микроклапанов до сих пор не ясна, но их локализация и распределение позволяют предположить, что они препятствуют рефлюксу венозной крови в капиллярное ложе. Это косвенно подтверждает и тот факт, что разницы по количеству и плотности распределения микроклапанов в здоровых нижних конечностях и при ХВН с трофическими нарушениями нет. С другой стороны, микроклапаны при ХЗВ растянуты и недостаточны.

Существует предположение, что недостаточность микроклапанов служит причиной дегенеративных изменений в мелких венах нижних конечностей, что сопровождается появлением телеангиоэктазов, ретикулярных вен и околосодыжной венозной короны. Кроме того, сочетание клапанной недостаточности крупных магистральных вен и микроклапанов обнаружено при наиболее тяжелых трофических нарушениях кожи. В настоящее время нет прямых доказательств, что цепь патологических событий не ограничивается на уровне крупных вен, а выходит на уровень микроклапанов, но с высокой долей вероятности можно предположить, что клапанный аппарат венул играет достаточно важную флебогемодинамическую роль.

Вот почему необходимы дальнейшие исследования, в том числе и по фармакотерапии, направленные на защиту венозных микроклапанов от различных повреждающих факторов.

Микроциркуляторные нарушения и их коррекция

Микроциркуляция служит термином, описывающим сосуды с внутренним диаметром менее 100 ми-

крометров и отвечающие за распределение крови в тканях. Размер капилляров у млекопитающих и человека варьирует от 5 до 8 микрометров. При этом микроциркуляция, наряду с кровеносными, также включает лимфатические капилляры и протоки.

Повреждение капилляров интерстиция

и формирование отека

Флебогипертензия, являющаяся следствием клапанной недостаточности магистральных и перфорантных вен или их окклюзии, как самостоятельно, так и в комбинации передается на сосуды микроциркуляторного русла. В результате дисфункции работы мышечно-венозной помпы нижних конечностей в ортостазе и роста гидростатического давления в капиллярах увеличивается транкапиллярная фильтрация с перегрузкой лимфатических сосудов и формированием отека.

В результате флебогипертензии ток крови в капиллярах замедляется, напряжение сдвига снижается и развивается лейкоцитарно-эндотелиальная адгезия с веноспецифическим воспалением. Одна из теорий предполагает, что в результате воспаления открываются каналы между эндотелиальными клетками. Это происходит благодаря усилению синтеза сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и продукции синтазы оксида азота (NOS), вызывающих сокращение нитей актина и миозина, присутствующих в мембране эндотелиоцитов.

Межклеточные каналы достаточно велики и значительно увеличивают проницаемость стенки капилляров не только для жидкой фракции плазмы, но и для макромолекул, а также эритроцитов. Накопление протеинов в интерстиции приводит к аккумулярованию воды с формированием отека. На фоне отека расстояние ме-

жду капиллярами увеличивается, а их функциональная плотность (количество капилляров с сохраненным кровотоком на единицу площади ткани) уменьшается. Снижение функциональной плотности капилляров рассматривают в качестве одного из ключевых механизмов развития трофических нарушений и венозных язв. В экспериментальных исследованиях на моделях «ишемия/реперфузия» МОФФ улучшала реактивность и функциональную плотность сосудов микроциркуляторного русла. Кроме того, МОФФ дозозависимо уменьшала проницаемость капилляров. При этом немикронизированный диосмин был значимо менее эффективен. Важно, что для снижения патологической проницаемости капилляров необходимо синергическое действие всех флавоноидов, входящих в состав МОФФ (диосмин, диосметин, гесперидин, лиарин, изоройфин). Этим солидарным эффектом и объясняют высокую эффективность МОФФ при микроциркуляторных нарушениях, вызванных ХЗВ.

Большинство фармакологических исследований показывают, что ВАП увеличивают резистентность капилляров и снижают их патологическую проницаемость. Этот механизм доказан для МОФФ, рутозидов, эсцина, экстракта иглицы, проантоцианидинов и кальция добезилата. Несколько клинических исследований, в которых в качестве контроля использовали плацебо или компрессионные чулки, объективно доказали противоотечный эффект для МОФФ, рутозидов, экстракта семян конского каштана, кальция добезилата, проантоцианидинов и кумарин-рутина. В этих исследованиях оценка эффективности терапии хронического венозного отека проводилась на основании измерения окружности голени, окклюзионной плетизмографии или с

помощью водноиммерсионного волюметра. Другие международные исследования на больших когортах как здоровых людей, так и пациентов с ХЗВ продемонстрировали противоотечный эффект ВАП при длительных авиационных перелетах.

Результаты Кокрановского метаанализа относительно гомогенных и схожих по дизайну исследований (RR 0,72, 95% ДИ 0,65—0,81) показывают значимые преимущества основных ВАП в сравнении с плацебо при лечении хронического венозного отека. Так, при метаанализе 10 публикаций, подготовленных в интервале 1975—2009 гг., включающем 1 010 пациентов, был проанализирован противоотечный эффект МОФФ, гидроксипроантоцианидинов, экстракта иглицы и диосмина. Суммарно уменьшение окружности голени для МОФФ составило $0,83 \pm 0,53$ см, экстракта иглицы — $0,58 \pm 0,47$ см, гидроксипроантоцианидинов — $0,58 \pm 0,31$ см, а для обычного (немикронизированного) диосмина — $0,20 \pm 0,5$ см. При этом эффективность немикронизированного диосмина не отличалась от плацебо, показавшего снижение отека на $0,11 \pm 0,42$ см. Данный метаанализ продемонстрировал значимое преимущество ВАП в сравнении с плацебо ($p < 0,0001$) при терапии хронического венозного отека и превосходство МОФФ над другими флебопротекторами ($p < 0,0001$).

Повреждение капилляров кожи и формирование венозных язв

Кожа является конечной «станцией» для нарушенной флебогемодинамики и венозной гипертензии. Клинически повреждение капилляров кожи проявляется пигментацией, экземой, липодерматосклерозом, белой атрофией кожи и в конечном счете трофической язвой. Постулируется несколько механизмов раз-

вития венозных трофических язв, среди которых наиболее популярна и находит много подтверждений теория «лейкоцитарной ловушки». Она предполагает первичное повреждение кожи в результате экстравазации в интерстиций таких макромолекул, как фибриноген и альфа-макроглобулин, а также эритроцитов. Продукты деградации последних, и в первую очередь гемосидерин, а также протеины плазмы служат потенциальными хемоаттрактантами и предположительно генерируют начальный провоспалительный сигнал, который приводит к активации и миграции лейкоцитов в дерму. Экстравазация воспаления в конечном счете и приводит к фиброзу кожи и подкожной клетчатки. Одним из важных патологических событий служит увеличение макрофагами, тучными клетками и активированными дермальными фибробластами продукции трансформирующего фактора роста бета 1 (TGF- β 1). Последний приводит к дисрегуляции ремоделирования мягких тканей с увеличением синтеза коллагена, а также дисбалансу между матриксными металлопротеиназами (MMPs) и их тканевыми ингибиторами (TIMPs). Неконтролируемое возрастание активности MMPs и подавление их специфических эндогенных ингибиторов может быть одной из ключевых причин развития венозных трофических язв. Каскад воспалительных событий на молекулярном и клеточном уровнях сопровождается прогрессивными изменениями в коже и подкожной клетчатке. Нарастает гиперпигментация, развивается экзематозный дерматит и фиброз и, как финал, липодерматосклероз. На фоне последнего значительно возрастает риск острого индуративного целлюлита и образования венозных язв. Существует прямая линейная зависимость между раз-

витием венозных язв и величиной динамической венозной гипертензии.

Ортогональная поляризационная капилляроскопия демонстрирует прогрессивное повреждение капилляров кожи, нарастающее по мере увеличения клинического класса ХЗВ по CEAP. При этом назначение МОФФ приводит к стабилизации сосудов микроциркуляторного русла и уменьшению клинических проявлений ХЗВ. В метаанализе, включающем 723 пациента с С6-клиническим классом по CEAP, было показано, что МОФФ в дополнение к стандартной компрессионной и местной терапии способствует более быстрому заживлению венозных трофических язв площадью более 5 см² и длительностью более 6 месяцев. В другом плацебо-контролируемом исследовании у 235 пациентов с С6-клиническим классом в качестве адъювантной терапии был использован ГАГ, который в сравнении с плацебо обеспечил значимо более высокий рейтинг заживления язв ($p = 0,018$).

Другие ВАП, такие как экстракт конского каштана и гидроксипроцетилрутозиды, не продемонстрировали преимуществ над компрессионной терапией в лечении венозных язв и профилактике их рецидива.

Повреждение лимфатических сосудов

Дренаж лимфы, чрезвычайно важный для поддержания гомеостаза человеческого организма, включает рециркуляцию лимфоцитов и протеинов, а также транспорт микроорганизмов и дренаж интерстициальной жидкости в кровь. В среднем у человека массой 65 кг объем плазмы крови достигает 3 л, а интерстициальной жидкости — 12 л. Каждый день в организме человека производится от 8 до 12 л лимфы, из которых

4—8 л в виде ультрафильтрата реабсорбируется в кровотоки в лимфатических узлах. Лимфатические сосуды выносят в кровотоки до 4 л лимфы ежедневно. Концентрация протеинов в плазме, интерстициальной жидкости, афферентной и эфферентной лимфе составляет 70, 20—30, 20—30 и 60 г/л соответственно. Суточный возврат в кровотоки жидкости, включая объем реабсорбированной лимфы, в 2—3 раза превышает общий объем интерстициальной жидкости. Кожа нижних конечностей включает значительно более плотную сеть лимфатических капилляров в сравнении с верхними конечностями. В ортостазе за счет дополнительного гидростатического давления сосуды микроциркуляторного русла фильтруют больше жидкости в интерстиций. В связи с этим нагрузка на лимфатическое русло нижних конечностей существенно выше. Транспорт лимфы из нижних конечностей против силы гравитации обеспечивает перистальтика лимфатических сосудов. Их регулярное сокращение с частотой 2—4 раза в минуту демонстрируют исследования *in vitro*. Спонтанные сокращения лимфатических сосудов, обеспечивающие центростремительное продвижение лимфы, наблюдаются и в нижних конечностях человека. Увеличение объема лимфатических эндотелиоцитов обеспечивает клапано-подобный эффект и поддерживает однонаправленный ток лимфы. В норме экстравазация жидкости и протеинов уравнивается лимфатическим дренажем. Если фильтрация в сосудах микроциркуляторного русла, как это наблюдается при ХВН, превалирует над лимфатическим дренажем длительный период времени, то в зоне поражения развивается отек, обусловленный аккумуляцией интерстициальной жидкости. Дополнительно лимфатическая дисфункция и структур-

ные повреждения лимфатической сети, связанные с варикозной болезнью и сопутствующим локальным лимфостазом, усугубляются воспалением. На этом фоне в средней оболочке пораженных вен накапливаются воспалительные липидные комплексы, которые в дальнейшем способствуют повреждению лимфатических сосудов адвентиции.

Веноактивные препараты, такие как МОФФ, гидроксизтилрутозиды и кальция добезилат, уменьшают количество протеинов и жидкости в интерстиции, а также стимулируют сократимость лимфатических сосудов с ускорением тока лимфы по ним. Благодаря активации протеолиза МОФФ снижает концентрацию протеинов, выра-

женность фиброза и количество балластной жидкости в интерстиции. В частности, это демонстрирует одно из исследований, в котором назначение МОФФ привело к уменьшению лимфатического отека на 7%, в то время как в плацебо-группе он, напротив, увеличился на 10%.

В заключение следует отметить, что по мере углубления наших представлений о патогенезе хронических заболеваний вен и ме-

ханизмах действия веноактивных препаратов необходимость проведения адекватной фармакологической терапии становится все более очевидной. Вместе с тем сложность и глубина патогенетических цепей при развитии хронических заболеваний вен диктует необходимость проведения дальнейших экспериментальных и клинических исследований.



ИСТОЧНИКИ

1. Lee B-B, Nicolaidis A, Myers K et al. Venous hemodynamic changes in lower limb venous disease: the UIP consensus according to scientific evidence (Chapter 6. Effect of pharmacotherapy on venous tone, flow and the microcirculation). *International angi-ology*, 2016, 35 (3): 299-310.