

# Современное состояние проблемы хронических заболеваний вен нижних конечностей

М.Н.Кудыкин

ФГБУ «Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр» Минздрава России. 603155, Россия, Нижний Новгород, Верхне-Волжская наб., д. 18  
✉ mady5@yandex.ru

В статье рассмотрены актуальные данные об эпидемиологии, патогенезе и клинических проявлениях хронических заболеваний вен нижних конечностей. Проводится сравнительный анализ действия различных флеботропных препаратов для лечения проявлений хронических заболеваний вен и хронической венозной недостаточности, обсуждаются преимущества микронизированной очищенной флавоноидной фракции для терапии всех классов хронических заболеваний вен.

**Ключевые слова:** хронические заболевания вен, хроническая венозная недостаточность, варикозная болезнь, посттромботический синдром, диосмин, микронизированная очищенная флавоноидная фракция, флеботропная терапия, Флебавен.

**Для цитирования:** Кудыкин М.Н. Современное состояние проблемы хронических заболеваний вен нижних конечностей. Consilium Medicum. 2017; 19 (7.1. Хирургия): 52–56.

## REVIEW

### Current state of the problem of chronic venous diseases of the lower extremities

М.Н.Кудыкин

Volga Federal Medical Research Center. 603155, Russian Federation, Nizhny Novgorod, Verkhne-Volzhskaia nab., d. 18  
✉ mady5@yandex.ru

#### Abstract

The paper discusses current data on epidemiology, pathogenesis, and clinical manifestations of chronic venous disease of the lower extremities. A comparative analysis of various phlebotropic drugs for the treatment of manifestations of chronic venous disease and chronic venous insufficiency, discusses the benefits of micronized purified flavonoid fraction for the treatment of all classes of chronic venous diseases.

**Key words:** chronic venous diseases, chronic venous insufficiency, varicose veins, post-thrombotic syndrome, diosmin, micronized purified flavonoid fraction, phlebotropic therapy, Flebaven.

**For citation:** Kudykin M.N. Current state of the problem of chronic venous diseases of the lower extremities. Consilium Medicum. 2017; 19 (7.1. Surgery): 52–56.

Последняя четверть века отличается углубленным изучением вопросов патофизиологии и патологической анатомии хронических заболеваний вен (ХЗВ). В многочисленных исследованиях вскрываются глубинные механизмы развития патологических процессов при хронической венозной недостаточности (ХВН) нижних конечностей. Широко внедряются новые клинические подходы, обеспечивающие патогенетическое лечение этой патологии. Большое внимание уделяется изучению эпидемиологии ХЗВ.

Под термином ХЗВ в настоящее время понимается комплекс патологических состояний, при котором в силу разных причин происходит нарушение оттока венозной крови из нижних конечностей, что создает условия для формирования дисбаланса между притекающим к конечности объемом артериальной крови и венозным возвратом. Именно такое несоответствие является ХВН и может проявляться рядом различных симптомов и синдромов, среди которых принято выделять четыре синдрома: отечный, варикозный, болевой и синдром трофических нарушений кожи голеней (венозная экзема, гиперпигментация кожи в области лодыжек, белая атрофия кожи, липодерматосклероз и фиброз подкожно-жировой клетчатки) [1].

Среди наиболее изученных механизмов возникновения и прогрессирования ХЗВ наиболее важное место занимает воспаление, которое реализуется через сложный каскад патологических реакций в венозной стенке [2, 3].

В настоящее время практически повсеместно в клинической практике флебологов используется классификация ХЗВ, построенная на основании клинических, этиологических, анатомических и патофизиологических критериев.

В соответствии с таким обобщающим подходом все ХЗВ объединяют в международную классификацию CEAP. С использованием этой классификации не только строится повседневная практика врача-клинициста, но и организируются и проводятся международные эпидемиологические исследования, происходит разработка национальных стандартов лечения и практических рекомендаций.

Всего различают 7 клинических классов, последовательно отражающих утяжеление проявлений симптомов ХЗВ, – от C0 до C6. При этом внешние проявления венозной патологии, определяющие клинический класс, могут сопровождаться разными жалобами (S) или протекать без симптомов (A). Симптомы и жалобы, описываемые пациентами с ХЗВ, разнообразны и включают в себя: ноющую боль, чувство тяжести, ощущение отека, судороги, зуд кожи, покалывание и повышенную усталость нижних конечностей. Выраженность симптомов и их частота возрастают по мере увеличения клинического класса по CEAP (табл. 1).

Нозологическая форма ХЗВ включает все клинические классы (от C0s до C6), сопровождающиеся субъективными и объективными признаками поражения венозного русла [4].

В нашем мире, обществе развитых стран, распространенность ХЗВ давно превысила эпидемиологический предел.

Крупные международные эпидемиологические исследования показывают, что признаки ХЗВ отсутствуют лишь у 16,4% людей среднего возраста – 50,6±16,9 года. При этом начальные формы ХЗВ (C0s–C2) обнаруживают у 58%, развернутые формы ХВН – у 23% населения [5].

Такое чрезвычайное распространение ХЗВ оказывает влияние не только на индивидуальное восприятие собственного здоровья конкретным человеком, но и на состоя-

ние здоровья общества в целом. Но наибольшие последствия для социума связаны с прогрессирующим характером течения ХЗВ и развитием осложнений, особенно трофических язв венозной этиологии (ТЯВЭ).

Установлено, что в среднем 20% ТЯВЭ не заживает в течение 2 лет, а 66% больных отмечают регулярные рецидивы на протяжении 5 лет и более. Длительное лечение, затратное как по времени, так и по материальным ресурсам, приводит к потере 2 млн рабочих дней и стоит примерно 3 млрд дол. США ежегодно. Даже очень высокий уровень оказания медицинской помощи населению европейских стран и США не привел к снижению общего числа пациентов с ТЯВЭ. Число больных с открытыми трофическими язвами составляет 2–3% от общей популяции и не имеет тенденции к снижению, что связывают со значительным увеличением продолжительности жизни в этих странах [3].

Многочисленными клиническими исследованиями доказано, что существование ХЗВ приводит к значительному снижению качества жизни. Это связано прежде всего с болевым синдромом и ограничением физической активности [6].

Несмотря на широкое разнообразие клинических проявлений ХЗВ, все они имеют общее патофизиологическое начало, связанное с извращением венозного кровотока, развитием венозного застоя и венозной гипертензии. Чаще всего нарушение венозного кровотока обусловлено развитием патологического рефлюкса крови через несостоятельный клапанный аппарат, несколько реже патологический венозный кровоток может быть следствием окклюзии вен или нарушения нормальной работы мышечно-венозной помпы, например в результате ожирения, иммобилизации или ограничения движений в голеностопном суставе. Рефлюкс крови может быть обнаружен как в поверхностных и глубоких венах, так и в обеих венозных системах одновременно.

В ходе инициации, формирования и манифестации ХЗВ происходят многочисленные события, которые реализуются на ультраструктурном, молекулярном и клеточном уровнях. Условно их можно разделить на два больших направления: изменение венозного кровотока и развитие хронического воспаления в венозной стенке и паравазальном пространстве. Традиционно выбор стратегии лечения базируется на улучшении венозного кровотока путем уменьшения или прекращения патологического рефлюкса крови. Для этого могут быть использованы средства компрессионной терапии (бандажи, специализированный медицинский компрессионный трикотаж) или различные варианты хирургического вмешательства. Компрессия улучшает венозный и лимфатический отток, снижает отек паравазальных тканей, уменьшает выраженность трофических нарушений, в частности гиперпигментацию и липодерматосклероз, способствует заживлению венозных язв, а также достоверно улучшает качество жизни больных с ХЗВ. Кроме того, ее применение позволяет в кратчайшие сроки улучшить венозное кровообращение и микроциркуляцию, снизив тем самым степень возбуждения интравенозных и паравазальных ноцицепторов.

Патогенетические особенности венозной боли, где основным индуктором выступает ее застой, определяет основное направление лечебных воздействий на улучшение региональной венозной гемодинамики. Для этого рекомендуют оптимизировать физическую активность за счет как специальной физкультуры, так и механических активаторов венозного кровообращения – пневмокомпрессии или электромиостимуляции. Хирургическое вмешательство направлено на устранение патологических рефлюксов крови, а также удаление или критическое видоизменение варикозных вен, выступающих в качестве резервуаров «балластной» крови, перегружающей работу мышечно-венозной помпы. Оперативное лечение с использованием современ-

Клинический раздел «С» (описание внешних признаков болезни и субъективных жалоб)	Этиологический раздел «Е» (причина заболевания)	Анатомический раздел «А» (локализация патологического процесса)	Патофизиологический раздел «Р» (характер нарушения венозного оттока)
С0 – нет видимых или пальпируемых признаков ХЗВ С1 – телеангиэктазии или ретикулярные вены С2 – варикозно измененные подкожные вены С3 – отек С4 – трофические изменения кожи и подкожных тканей: а – гиперпигментация и/или варикозная экзема б – липодерматосклероз и/или белая атрофия кожи С5 – зажившая венозная язва С6 – открытая (активная) венозная язва С – наличие субъективных веноспецифических жалоб А – их отсутствие	Ес – врожденное заболевание Ер – первичное заболевание Еs – вторичное заболевание с известной причиной Еп – не удается установить этиологический фактор	Аs – поверхностные вены Аp – перфорантные вены Ад – глубокие вены Ап – не удается выявить изменения в венозной системе	Рr – рефлюкс Ро – окклюзия Рr,o – сочетание рефлюкса и окклюзии Рп – не удается выявить изменения в венозной системе

Эффект	ФЛП
Противоотечный и капилляропротективный	Все ФЛП, в том числе МОФФ
Анальгетический (венозная боль)	МОФФ, экстракт красных листьев винограда
Венотонизирующий	Все ФЛП, в том числе МОФФ
Лимфотропный	МОФФ, экстракт иглицы
Реологический	МОФФ, троксерутин, рутин
Профибринолитический	МОФФ, троксерутин
Противовоспалительный	МОФФ, экстракт гинкго двулопастного
Подавление лейкоцитарно-эндотелиальной адгезии	МОФФ
Протекция венозных клапанов	МОФФ
Протекция венозной стенки	
• ингибирование лизосомальных ферментов	МОФФ, олигомеры
• стабилизация коллагена	МОФФ, олигомеры
• подавление активности свободных радикалов	МОФФ, экстракт гинкго двулопастного
• нормализация ПГЕ <sub>2</sub>	МОФФ, экстракт гинкго двулопастного
• улучшение циркуляции в vasavosorum	МОФФ, ГЭР
Примечание. ГЭР – гидроксипролизид.	

ных минимально инвазивных технологий позволяет значительно улучшать венозный отток.

Современное представление о патофизиологии венозного расстройства базируется на основополагающей роли лейкоцитарно-эндотелиальной реакции с последующим воспалением венозной стенки. Именно на коррекции этих изменений основывается действие системной фармакологической терапии ХЗВ и связанной с ними ХВН.

В связи с этим большой интерес представляют фармакологические препараты, нормализующие функцию эндотелия. Ранее ряд исследований *in vitro* и *in vivo* продемонстрировал возможность подавления лейкоцитарно-эндотелиальной адгезии и других компонентов веноспецифического воспаления с помощью ряда лекарственных препаратов (гепарин, ацетилсалициловая кислота, биофлавоноиды и др.). Очевидно, что раннее начало фармакотерапии до запуска процесса патоморфологической перестройки стенки вены и ее клапанов позволит снизить число пациентов с тяжелыми формами ХЗВ [7].

Одной из базисных групп препаратов для лечения ХВН являются флеботропные препараты, основной механизм

действия которых заключается в нормализации структуры и функции сосудов венозного русла, реализуемых на уровне микроциркуляции и молекулярном уровне.

В настоящее время назначение флеботропных лекарственных препаратов (ФЛП) большинство авторов и национальных клинических руководств, в том числе и Российский национальный согласительный документ по лечению и профилактике ХЗВ, рассматривают в качестве первоочередных [8–17].

На сегодняшний день единственным препаратом, для которого *in vitro* и *in vivo* был доказан эффект подавления лейкоцитарно-эндотелиальной реакции, протекции венозных клапанов и нормализации простагландина (ПГ) Е<sub>2</sub>, выступает микронизированная очищенная флавоноидная фракция (МОФФ) [18].

Так, в масштабном международном исследовании RELIEF на большом клиническом материале (3132 пациента) с использованием специализированного опросника (CIVIQ) и визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) было продемонстрировано достоверное снижение венозной боли у пациентов с органическим (клапанная недостаточ-

Таблица 3. Эффективность ФЛП в отношении различных симптомов и синдромов, связанных с ХЗВ [17].

Класс заболевания	ФЛП	Длительность лечения, мес	Уровень доказанности эффективности
C0–2; веноспецифические симптомы	Все ФЛП, в том числе МОФФ	2–3	A–C
C0–2; венозная боль	1-й выбор: МОФФ 2-й выбор: экстракт красных листьев винограда (доказательная база недостаточна)	Не менее 3	A, B
C3; хронический венозный отек	1-й выбор: МОФФ 2-й выбор: ГЭР экстракт игольцы	Не менее 3	A, B
C4–6	МОФФ	Не менее 6	A–C

ность) и функциональным (флебопатия) поражением венозной системы нижних конечностей [19].

Недавнее большое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах было проведено для оценки эффектов лечения ХВН. Одним из критериев оценки была степень выраженности болевого синдрома по ВАШ и опроснику качества жизни (CIVIQ-20). В исследовании были включены 1137 пациентов с C3 или C4 клиническим классом по классификации CEAP. Часть рандомизированных пациентов получали МОФФ, в контрольной группе проводилось сравнение с плацебо. В группе, где в лечении назначалась МОФФ, степень выраженности боли была статистически значимо меньше, чем в группе плацебо, через 4 мес терапии (различия между группами – -0,5 см;  $p=0,031$ ), что позволило сделать авторам вывод: в результате 4-месячного лечения с МОФФ значительно снижаются боль в ногах, тяжесть и улучшается качество жизни по сравнению с плацебо, и препарат хорошо переносится [20].

Аналогичные результаты были продемонстрированы в другом проведенном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с включением 592 пациентов (C3–C4a классификации CEAP), у которых в качестве ведущего симптома выступала венозная боль, с исходным уровнем более 4 см по ВАШ. Пациенты основной группы получали 2 таблетки МОФФ в сутки, в то время как в контрольной группе – 2 таблетки плацебо. Контрольными конечными точками были снижение болевого синдрома не менее чем на 3 см по ВАШ и увеличение качества жизни не менее чем на 20 баллов по шкале CIVIQ. Данных результатов удалось добиться у 24,6% пациентов, получавших МОФФ, и 14,8% – плацебо (относительный риск 1,67) [21].

Богатое научное досье, посвященное результатам клинического применения МОФФ, постоянно пополняется новыми исследовательскими работами с дизайном, свидетельствующим о высоком уровне доказательности полученных авторами данных [22].

В известном метаанализе, включившем пять рандомизированных исследований, было показано, что включение МОФФ в лечебную программу способствует более быстрому заживлению трофических расстройств и достоверно снижает выраженность болевого синдрома [23].

Эффективность МОФФ-содержащих препаратов не только находит свое отражение в академических научных исследованиях, но и прямо отражается в приверженности врачей назначению тех или иных препаратов, что выражается в количественном отношении при оценке объема фармацевтического рынка. При его анализе первое место уверенно занимают МОФФ-содержащие препараты [24], что ярко подчеркивает эффективность МОФФ-содержащих препаратов, доверие специалистов и отражает реальную клиническую практику.

МОФФ повышает сократительную способность венозных сосудов, коэффициент их эластичности. Препараты на основе диосмина и гесперидина оказывают выраженное противовоспалительное действие, блокируя синтез ПГЕ<sub>2</sub>, ПГЕ<sub>2a</sub> и тромбосана В<sub>2</sub>, являющихся основными медиато-

рами воспаления. При этом значительно уменьшается проницаемость сосудов микроциркуляторного русла. Кроме того, сочетание МОФФ и гесперидина улучшает лимфатический дренаж [25, 26].

В Российских клинических рекомендациях указано, что ФЛП, в том числе МОФФ, повышают тонус периферических вен и лимфатических сосудов за счет влияния на норадреналинзависимый механизм, а также благодаря препарат-специфическим эффектам (табл. 2). МОФФ оказывают все эффекты, необходимые для терапии ХЗВ [17].

Кроме того, согласно Российским клиническим рекомендациям МОФФ показаны на всех стадиях ХЗВ (табл. 3) [17].

В целом МОФФ и его производные смело можно отнести к наиболее изученным активным веществам, которые используются в клинической практике врача – сосудистого хирурга и флеболога. Научное досье, собранное в отношении МОФФ, насчитывает, по данным общедоступных агрегаторов научных публикаций, таких как PubMed, Elaibragy и других, несколько тысяч источников.

В 2016 г. в российской клинической практике появился препарат Флебавен® 500 мг. Этот препарат содержит в своем составе МОФФ: 90% (450 мг) диосмина и 10% (50 мг) других флавоноидов в пересчете на гесперидин, используемый в терапии ХВН. Флебавен® 500 мг оказывает тонизирующее действие на венозные сосуды. Благодаря ему снижается венозная растяжимость, повышается тонус сосудов, уменьшается застой крови в венах. Помимо этого улучшаются микроциркуляция и отток лимфы, укрепляются капилляры и снижается их проницаемость. При систематическом применении Флебавена уменьшается выраженность проявлений ХВН.

## Заключение

Накопленные современной медицинской наукой данные о патогенезе развития ХЗВ и ассоциированной с ними ХВН диктуют необходимость максимально раннего начала терапии, еще до формирования морфологического субстрата поражения венозной системы. Основой такой терапии могут считаться препараты, содержащие в своем составе МОФФ. Эти препараты зарекомендовали себя как исключительно эффективные в отношении всего комплекса патологических проявлений, характерных для ХВН.

## Литература/References

- Шлякова А.А., Корнева К.Г., Кудыкин М.Н., Перетягин П.В. Особенности микроциркуляции нижних конечностей у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в сочетании с хронической венозной недостаточностью. *Терапевт.* 2014; 1: 15–8. / Shliakova A.A., Korneva K.G., Kudykin M.N., Peretiagin P.V. Osobennosti mikrotsirkulatsii nizhnikh konechnostei u patientsov s sakharnym diabetom 2 tipa v sochetanii s khronicheskoi vnoznoi nedostatocnost'iu. *Terapevt.* 2014; 1: 15–8. [in Russian]
- Bergan JJ, Schmid-Schonbein GW, Coleridge-Smith PD. Chronic venous disease. *N Engl J Med* 2006; 355 (3): 488–96.
- Nicolaidis A, Kakkos S, Eklof B et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines according to scientific evidence. *Int Angiol* 2014; 33 (2): 87–208.
- Allegra C, Antignani P-L, Bergan JJ et al. The "C" of CEAP: Suggested definitions and refinements: An international Union of Phlebology conference of experts. *J Vasc Surg* 2003; 37 (1): 129–31.

5. Rabe E, Guex J-J, Puskas A et al. The VCP Coordinators Epidemiology of chronic venous disorders in geographically diverse populations: results from the Vein Consult Program. *Int Angiol* 2012; 31 (2): 105–15.
6. Eklof B, Perrin M, Delis KT et al. Up-date terminology of chronic venous disorders: The VEIN-TERM transatlantic interdisciplinary consensus document. *J Vasc Surg* 2009; 49: 498–501.
7. Богачев В.Ю. Современная фармакотерапия хронической венозной недостаточности нижних конечностей. *Фармацевтический вестн.* 2006; 10 (2): 54–9. / Bogachev V.Iu. Sovremennaiia farmakoterapiia khronicheskoi venoznoi nedostatochnosti nizhnikh konechnostei. *Farmatsevticheskii vestn.* 2006; 10 (2): 54–9 [in Russian]
8. Ruckley CV, Fowkes FGR, Bradbury AW. *Venous Disease. Epidemiology, Management and Delivery of Care.* Springer 1999; 278.
9. Jawien A, Grzela T, Ochwat A. Prevalence of chronic venous insufficiency in men and women in Poland: multicentre cross-sectional study in 40095 patients. *Phlebology* 2003; 81: 110–22.
10. Langer RD, Ho E, Deneberg JO et al. Relation-ship between symptoms and venous disease. *Arch Int Med* 2005; 165: 1420–4.
11. Labropoulos N, Stansby G. *Venous and Lymphatic Diseases.* Taylor & Francis 2006; 559.
12. Schmid-Schonbein GW, Granger DN. *Molecular Basis for Microcirculatory Disorders.* Springer 2003; 640.
13. Nicolaidis AN, Allegra C, Bergan J et al. Management of Chronic Venous Disorders of the Lower Limbs Guidelines According to Scientific Evidence. *Int Angiol* 2008; 27: 1–59.
14. Ramelet A-A, Perrin M, Kern P, Bounameaux H. *Phlebology*, 5-th ed. Elsevier Masson 2008: 565.
15. Davies AH. Management of Chronic Venous Disease: Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015. pii: S1078-5884(15)00699-1. DOI: 10.1016/j.ejvs.2015.09.024
16. *Varicose Veins in the Legs: The Diagnosis and Management of Varicose Veins.* National Clinical Guideline Centre (UK). London: National Institute for Health and Care Excellence (UK), 2013.
17. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен. *Флебология.* 2013; 2: 6–47. / Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu khronicheskikh zabolevanii ven. *Flebologiya.* 2013; 2: 6–47. [in Russian]
18. Katsenis K. Micronized purified flavonoid fraction (MPFF): a review of its pharmacological effects, therapeutic efficacy and benefits in the management of chronic venous insufficiency. *Curr Vasc Pharmacol* 2005; 3 (1): 1–9.
19. Jantet G. RELIEF Study Group. Chronic Venous Insufficiency: Worldwide Results of the RELIEF Study. *Angiology* 2002; 53: 245–6.
20. Rabe E, Agus GB, Roztocil K. Analysis of the effects of micronized purified flavonoid fraction versus placebo on symptoms and quality of life in patients suffering from chronic venous disease: from a prospective randomized trial. *Int Angiol* 2015; 34 (5): 428–36.
21. Pitsch F. Assessment of treatment efficacy on venous symptoms: the example of Detralex. *Phlebo-lymphology* 2008; 15: 137–42.
22. Belczak SQ, Sincos IR, Campos W et al. Veno-active drugs for chronic venous disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled parallel-design trial. *Phlebology* 2014; 29 (7): 454–60. DOI: 10.1177/0268355513489550
23. Colerige-Smith P, Lok C, Ramelet AA. Venous leg ulcer: meta-analysis of adjunctive therapy with micronized purified flavonoid fraction. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005; 30: 198–208.
24. Чеснокова Н.Н., Кононова С.В., Запорожская Л.И., Кудыкин М.Н. Исследование сегмента регионального рынка лекарственных препаратов для лечения и профилактики варикозной болезни нижних конечностей. *Мед. альманах.* 2015; 4 (39): 205–9. / Chesnokova N.N., Kononova S.V., Zaporozhskaia L.I., Kudykin M.N. Issledovanie segmenta regional'nogo rynka lekarstvennykh preparatov dlia lecheniia i profilaktiki varikoznoi bolezni nizhnikh konechnostei. *Med. al'manakh.* 2015; 4 (39): 205–9. [in Russian]
25. Colerige-Smith P. From Skin Disorders to Venous Leg Ulcers: Pathophysiology and Efficacy of Daflon 500 mg in Ulcer Healing. *Angiology* 2003; 54 (Suppl. 1): 45–50.
26. *Handbook of venous disorders.* 7-nd ed. Guidelines Am Venous Forum 2017; 557.

**Сведения об авторе**

**Кудыкин Максим Николаевич** – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. ФГБУ ФМИЦ, вице-президент Ассоциации флебологов России. E-mail: mady5@yandex.ru