

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Основные патофизиологические и молекулярные механизмы хронических заболеваний вен и их фармакологическая коррекция

Ю.С. Лукьянова, М.В. Покровский

Кафедра фармакологии и клинической фармакологии НИУ БелГУ

Для корреспонденции:
Ю.С. Лукьянова,
НИУ БелГУ, Белгород,
308015, ул. Победы, 85.
j.s.kuznetsova@yandex.ru

Хронические заболевания вен (ХЗВ) являются распространенной патологией системы кровообращения, представляющей серьезную медицинскую проблему. Ухудшение качества жизни пациентов на фоне стойких морфологических и функциональных нарушений венозной системы влечет за собой частые хирургические вмешательства и значительные экономические затраты системы здравоохранения. Симптомы ограничивают способность пациентов в социальной, профессиональной деятельности, ведут к потере рабочего времени и инвалидизации. Ведущими звеньями патогенеза ХЗВ являются повышение гидростатического давления и эндотелиальная дисфункция. Прогрессирование процесса приводит к ремоделированию сосудистого русла и глубоким трофическим нарушениям. В настоящее время активно используются несколько классов препаратов для фармакотерапии ХЗВ как природного, так и синтетического происхождения. Наряду с купированием симптомов, важнейшим аспектом терапии ХЗВ является коррекция патогенетических нарушений. Преимущество отдается препаратам с доказанным сочетанным действием. Остается актуальным поиск рациональных комбинаций лекарственных средств.

Ключевые слова. *Хронические заболевания вен, эндотелиальная дисфункция, вентоники, флавоноиды, рутозиды.*

Для цитирования:
Лукьянова Ю.С.,
Покровский М.В.
Основные патофизиологические и молекулярные механизмы хронических заболеваний вен и их фармакологическая коррекция. *Клин фармакол тер* 2019;28(3):52-61.
DOI 10.32756/0869-5490-2019-3-52-61.

Основными нозологическими формами хронических заболеваний вен (ХЗВ) являются варикозная болезнь нижних конечностей, посттромботическая болезнь (ПТБ) нижних конечностей, ангиодисплазии (флебодисплазии), телеангиэктазии и ретикулярный варикоз, флебопатии. Распространенность ХЗВ оценивают чаще всего по наличию признаков варикозной болезни. Эпидемиологические данные варьируются от 5% до 65% в зависимости от региона. В раз-

витых странах распространенность ХЗВ, как правило, выше, чем в развивающихся [1]. Однако в международном проспективном исследовании, в котором приняли участие более 90 000 пациентов из разных стран, было показано, что распространенность хронической венозной патологии с симптоматическими проявлениями была примерно одинаковой во всем мире и составила 78% в Западной Европе, 87% в Восточной Европе, 88% в Латинской Америке, 85% на Ближнем Востоке и 87% на Дальнем Востоке [1,2]. Кроме того, установлено, что заболевания вен у женщин встречаются чаще, чем у мужчин [3].

Увеличение продолжительности жизни населения и распространение профессий, связанных с минимальной физической активностью и сидячим образом жизни, ассоциируются с прогрессирующим увеличением частоты ХЗВ, что обуславливают актуальность поиска эффективных методов лечения, направленных, прежде всего, на патофизиологические механизмы их развития.

Классификация

Среди ведущих факторов риска варикозного расширения вен выделяют наследственный анамнез, а также профессии, сопряженные с длительным пребыванием в статичном положении, ожирение, беременность, которые вызывают повышение гидростатического давления в венозном русле [4,5]. Венозная гипертония сопровождается морфологическими изменениями венозной стенки, ее перерастяжением, активацией воспалительного каскада в эндотелии сосудов, увеличением их проницаемости, что приводит к возникновению комплекса симптомов, характерных для хронической венозной недостаточности [6]. Наиболее часто встречающиеся симптомы — это боль в ногах,

ТАБЛИЦА 1. Клиническая, этиологическая, анатомическая, патофизиологическая классификация (СЕАР) симптомов ХЗВ

Клиническая классификация	Этиологическая классификация	Анатомическая классификация	Патофизиологическая классификация
С0 – Нет видимых или ощутимых признаков ХЗВ	Ес – врожденное заболевание	Аs – поверхностные вены	Pr – рефлюкс
С0s – С0 с незначительными симптомами	Ер – первичное заболевание	Ар – перфорантные вены	Ро – окклюзия
С1 – телеангиэктазии или ретикулярные вены	Еs – вторичное заболевание с известной причиной	Ад – глубокие вены	Pr, о – сочетание рефлюкса и окклюзии
С2 – варикозно-измененные подкожные вены	Еп – не удается установить этиологический фактор	Ап – не удается выявить изменения в венозной системе	Рп – не удается выявить изменения в венозной системе
С3 – отек			
С4a – пигментация и/или экзема			
С4b – липодерматосклероз и/или белая атрофия кожи			
С5 – зажившая венозная язва			
С6 – активная венозная язва			

ощущение тяжести, напряжения, ночные судороги. При осмотре определяются телеангиэктазии, варикозно расширенные вены, отек, изменения кожи (экзема, гиперпигментация, уплотнение) [7,8]. В более тяжелых случаях формируются венозные язвы.

Клинические проявления ХЗВ включены в Клиническую, этиологическую, анатомическую, патофизиологическую классификацию (СЕАР), принятую в 1994 г. (табл. 1). Выраженность симптомов варьируется от С0 до С6 [9]. На ранних стадиях заболевания нарушения венозного кровотока остаются бессимптомными, поэтому термин “хроническая венозная недостаточность” используется, начиная с классов С3-С6, когда появляются симптоматика и кожные изменения [9,10]. Класс заболевания может изменяться с течением времени и на фоне проводимого лечения [11].

Патофизиология ХЗВ

Первичным звеном патогенеза ХЗВ являются изменения макроциркуляции, которые проявляются нарастающей венозной гипертензией в поверхностных венах [12,13]. В норме венозный кровоток поддерживается активными сокращениями икроножных мышц, однако при наличии факторов риска (ожирение, гиподинамия, беременность, семейный анамнез, пожилой возраст) и недостаточности венозных клапанов формируется рефлюкс венозной крови из системы глубоких в поверхностные вены нижних конечностей [14,15]. Расширение вен на фоне венозной гипертензии приводит к прогрессированию клапанной несостоятельности и образованию порочного круга макроциркуляторных изменений [12].

Растяжение венозной стенки и повышенное венозное давление приводят к изменению напряжения сдвига жидкости [13], которое считают ключевым регуляторным компонентом клеток микрососудов. Это один из триггерных механизмов воспалительной реакции на ранних стадиях заболевания [15]. Дополнительным пусковым механизмом, вероятно, является гипоксия. Сочетание биомеханических нарушений и гипоксии инициирует повреждение гликокаликса, что ведет к активации эндотелия и миграции и активации

лейкоцитов и развитию провоспалительного состояния венозной стенки [16-19]. Активированные клетки эндотелия индуцируют синтез медиаторов воспаления и цитокинов, обеспечивают секрецию факторов роста, таких как эндотелиальный фактор роста сосудов (VEGF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), ангиотензин II, эндотелин I и фактор роста фибробластов (FGF), которые стимулируют гипертрофию стенки сосуда [20].

Одновременно отмечаются активация и высвобождение матриксных металлопротеиназ (ММР) – протеолитических ферментов [13,20], которые способствуют деградации внеклеточного матрикса и расслаблению гладкомышечных клеток сосудов [19,20]. Активность ММР регулируется тканевыми ингибиторами ММР (ТИМР). В случае ХЗВ наблюдается сдвиг в пользу активности протеолитических ферментов [21]. Этот дисбаланс приводит к разрушению коллагена, пролиферации эластина, миграции в интиму сосудов гладкомышечных клеток [22]. Последние при этом теряют способность к дифференцированию и нормальному сокращению на фоне нарушения регуляции апоптоза [22,23]. Исследования продемонстрировали переход гладкомышечных клеток от сократительной к синтетической функции при ХЗВ, о чем свидетельствует увеличение количества внутриклеточных органелл [23].

Измененная венозная стенка приобретает извилистое строение, состоит из чередующихся участков атрофии с уменьшенным под действием ММР содержанием внеклеточного матрикса и дедифференцированными гладкомышечными клетками и участков гипертрофии, в которых внеклеточный матрикс под влиянием факторов роста увеличивается в объеме [24].

Нарушение нормальной структуры, измененная эластичность и повышенная жесткость стенки вены обуславливают несостоятельность венозного сосуда. Возникает переполнение микроциркуляторного русла, капилляры деформируются, становятся вытянутыми и извилистыми [25]. Происходит сокращение актиновых и миозиновых филаментов, расширение сосудов и образование щелей между эндотелиальными клетками, через которые жидкость, макромолекулы и клеточные

элементы попадают в интерстициальное пространство [22].

J. Pappas и соавт. предложили альтернативное объяснение происходящих патофизиологических изменений, включающее формирование трансэндотелиальных каналов для транспорта макромолекул [26]. В результате утечки плазмы через поврежденный эндотелий происходит отек периваскулярного пространства, локальное сокращение объема циркулирующей крови и формирование ее гипервязкости [27].

Патологические процессы на уровне микроциркуляторного русла служат основой для липодерматосклеротических изменений кожи при ХЗВ. Наиболее распространенным объяснением формирования венозных язв является теория “лейкоцитарной ловушки” [28]. Ее авторы предположили, что повреждение кожи обусловлено экстравазацией клеточных элементов крови в кожный интерстиций. Продукты клеточной дегенерации и экстравазировавшийся интерстициальный белок являются мощными хемоаттрактантами, инициирующими воспаление и миграцию лейкоцитов в дерму [29,30]. Глубокие изменения неизбежно затрагивают регионарные нервные волокна, нарушая механизмы нейрорегуляции [29]. Расщепление экстравазированных эритроцитов и последующее высвобождение гемоглобина и железа усиливают окислительные процессы в прилежащих тканях, что еще больше увеличивает активность MMP, углубляет повреждение тканей и ухудшает заживление ран [31]. В исходе воспалительного ответа формируются кожные изменения, включающие гиперпигментацию кожи, обусловленную гемосидерином, экзематозный дерматит, фиброз дермы и подкожной клетчатки (липодерматосклероз), изъязвление [31].

Молекулярные механизмы ХЗВ

В последние годы опубликовано множество исследований, подтверждающих ведущую роль воспаления в патогенезе ХЗВ. Наибольшее внимание уделяется взаимодействию между лейкоцитами и клетками сосудистой стенки эндотелия. В условиях нормального кровотока и высокого напряжения сдвига лейкоциты свободно передвигаются по просвету сосуда, имея округлую форму без псевдоподий и выделяя минимальное количество молекул клеточной адгезии [15]. Кроме того, эндотелиальные клетки вырабатывают антитромботические и противовоспалительные факторы, такие как оксид азота и простагландин, а также ограничивают провоспалительное действие фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) [16]. Защитную функцию выполняет и гликокаликс – слой гликопротеинов и компонентов внеклеточного матрикса, покрывающий эндотелий и являющийся главным барьерным механизмом, обеспечивающим гомеостаз сосудистой стенки [18].

Венозная гипертензия и изменение напряжения сдвига жидкости вызывают повреждение гликокаликса, активацию эндотелия и лейкоцитов [19,32]. Эндотелиальные клетки увеличивают продукцию молекул

адгезии, таких как молекула клеточной адгезии-1 (ICAM-1), молекула адгезии эндотелиальных лейкоцитов (ECAM-1) и молекула адгезии сосудистых клеток-1 (VCAM-1) [33,34]. В свою очередь, активированные лейкоциты экспрессируют рецепторные мембранные белки – β -интегрины, которые обладают высоким сродством к молекулам клеточной адгезии, обеспечивают фиксацию лейкоцитов на эндотелии [34]. β -Интегрины стимулируют образование псевдоподий на поверхности лейкоцитов, облегчая их миграцию в сосудистую стенку [35]. Транслокация лейкоцитов в ткани опосредуется также взаимодействием между L-селектинами и P-селектинами – молекулами адгезии на поверхности лейкоцитов и их лигандами на клетках эндотелия [20]. Результаты исследований продемонстрировали увеличение в плазме крови уровня растворимого L-селектина у пациентов с ХЗВ по сравнению с контролем [20,33].

Возрастает также синтез моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (MCP-1) и костного морфогенетического белка-4, который относится к суперсемейству трансформирующего фактора роста- β (TGF- β) [35-37]. В ряде исследований было показано, что культуры сосудистых эндотелиальных клеток, полученных из варикозно измененных вен, содержат высокие уровни провоспалительных поверхностных маркеров (CD31, CD146 и ICAM-1) и цитокинов (остеопротегерин и VEGF) [38]. L. Sola и соавт. выявили повышенную экспрессию хемокинов при ХЗВ в результате значительной активации MCP-1 и интерлейкина-8 и повышенной экспрессии интерферон- γ -индуцибельного белка-10, макрофагального воспалительного белка-1 α [39]. P. Pore dos и соавт. установили повышенное содержание C-реактивного белка, как высокочувствительного маркера воспаления, и интерлейкина-6, а также продуктов распада фибрина, D-димера и фактора фон Виллбранда в образцах крови из варикозно измененных вен по сравнению с таковыми в системном кровотоке [12]. Гипоксия клеток эндотелия приводит к индукции синтеза фактора активации тромбоцитов (PAF), который является мощным вазодилатором и активатором свертывающей системы крови [27]. В результате возникает повышенный риск тромбообразования при ХЗВ.

В ряде последних исследований при хронической венозной недостаточности продемонстрированы высокие уровни простагландинов, в частности PGF-2 α , FGF и TGF- β , которые непосредственно участвуют в ремоделировании сосудистой стенки и, следовательно, усугубляют варикозную трансформацию вен [22,27]. Это подтверждает тот факт, что наибольшие концентрации TGF- β наблюдались в участках с выраженной извилистостью сосуда [36,37]. Кроме того, TGF- β ингибирует экспрессию MMP и увеличивает синтез TIMP [40]. Помимо TGF- β в извилистых сегментах вен установлена высокая концентрация индуцируемой синтазы оксида азота (iNOS) [36,41]. В неповрежденной ткани в норме последняя содержится в крайне низких концентрациях.

ТАБЛИЦА 2. Основные группы современных веноактивных лекарственных средств и их представители

Группы препаратов	Представители	Происхождение
α -Бензопироны	Кумарин	Донник лекарственный (<i>Melilotus officinalis</i>) Ясменник пахучий (<i>Asperula odorata</i>)
γ -Бензопироны (флавоноиды)	Диосмин Рутин и рутозиды (троксерутин)	Цитрусовые Софора японская (<i>Sophora japonica</i>), гречиха обыкновенная (<i>Fagopyrum esculentum</i>)
Сапонины	Эсцин Экстракты: - <i>Ruscus</i> - <i>Ginkgo biloba</i> - <i>Centella asiatica</i>	Конский каштан обыкновенный (<i>Aesculus hippocastanum</i>) Иглица колючая (<i>Ruscus aculeatus</i>) Черника (<i>Vaccinium myrtillus</i>) Гинкго (<i>Ginkgo biloba</i>) Центелла азиатская (<i>Centella asiatica</i>)
Алкалоиды спорыньи	Дигидроэрготамин Дигидроэргокристин	Синтезируются в виде метансульфоната (мезилата)
Синтетические вещества	Бензарон Нафтазон Кальция добезилат	Химический синтез

Взаимодействие между лейкоцитами и эндотелием приводит к высвобождению MMP — внеклеточных цинк-зависимых эндопептидаз, опосредованному фактором транскрипции, индуцируемым гипоксией (HIF-1 α), и возрастающей продукцией TGF- β [31]. MMP участвуют в деградации внеклеточного матрикса и играют центральную роль в морфологической перестройке сосудов при ХЗВ [42]. Многочисленные исследования подтвердили увеличение уровней тканевых и плазменных MMP в варикозно измененных венах, включая MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-9, MMP-13 [31,43,44].

О. Carrasco и соавт. продемонстрировали нарушение опосредованного эндотелием расслабления варикозно расширенных вен в ответ на ацетилхолин [34].

Таким образом, очевидна ведущая роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе ХЗВ. Воспалительные изменения в сосудистой стенке, приводящие в конечном итоге к локальному протромботическому статусу, морфологической перестройке и нарушению тонуса, требуют эффективной медикаментозной коррекции.

Фармакологическая коррекция основных патофизиологических и молекулярных механизмов ХЗВ

Ранняя профилактика ХЗВ позволяет предупреждать развитие тяжелых форм венозной недостаточности и в значительной степени снизить затраты на их лечение. Коррекция факторов риска обоснована уже на бессимптомной стадии ХЗВ [4,7]. Для лечения этих заболеваний применяют веноактивные лекарственные средства, представляющие собой обширную и неоднородную группу. Большинство из них имеют природное происхождение (табл. 2) [45]. Доступные в настоящее время лекарственные вещества способны ослаблять лейкоцитарно-эндотелиальное взаимодействие, тем самым прерывая воспалительный каскад. Это в конечном итоге обеспечивает уменьшение выраженности симптомов и профилактику осложнений. Эффективность и безопасность основных веноактивных лекарственных средств подтверждена данными недавнего обзора Cochrane [45]. Большинство пациентов хорошо переносят венотоники.

Диспепсические (боли в животе, диарея, рвота и др.) и вегетативные (бессонница, головокружение и др.) нарушения отмечают не более 5% больных. Это особенно важно, учитывая необходимость длительных курсов лечения. Фармакологическое действие и клинические эффекты веноактивных лекарственных средств представлены в табл. 3 [45].

Особняком стоит сулодексид, представляющий собой высокоочищенную смесь гликозаминогликанов — гепариноида и дерматан сульфата, которые получают путем экстракции из слизистой оболочки тонкой кишки свиней. Эффективность этого препарата в лечении ХЗВ подтверждена в нескольких клинических исследованиях ХЗВ [46-50].

Рутозиды (рутины)

Рутозиды представляют собой класс веноактивных флавоноидов, обладающих противовоспалительными свойствами и уменьшающих симптомы ХЗВ [51-56]. Рутозид является мощным ингибитором гена, обеспечивающего воспалительный ответ в активированных макрофагах, культивируемых *in vitro*, снижает синтез NO, интерлейкинов 1 и 6, ФНО- α [52,53]. У крыс рутозид уменьшал клинические признаки артрита благодаря снижению выработки воспалительных цитокинов макрофагами [51]. Также было обнаружено, что рутин снижает активность миелопероксидазы нейтрофилов [55]. Рутозиды являются агонистами венозных α_1 -адренергических рецепторов, блокируют инактивацию норадреналина, тем самым обеспечивают поддержание тонуса сосудов [55,56]. В ряде клинических исследований у пациентов с ХЗВ, получавших рутозиды, значительно уменьшились отек и объем ноги, тяжесть, судороги, зуд, однако эффективность этих препаратов в лечении и профилактике рецидивов венозных язв не доказана [54,56].

Кальция добезилат

Кальция добезилат (2,5-дигидроксibenзолсульфонат) — это синтетический препарат с вазопротективными и антитромботическими свойствами, который широко используется при диабетической нейропатии и сосуди-

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ТАБЛИЦА 3. Фармакологические эффекты веноактивных лекарственных средств

Препарат	Фармакологическое действие	Клинические эффекты
МОФФ (Диосмин)	<ul style="list-style-type: none"> - увеличивает венозный тонус и чувствительность клеток к Ca^{2+} - уменьшает синтез молекул адгезии лейкоцитов, уменьшает адгезию лейкоцитов; - увеличивает капиллярное сопротивление, уменьшает капиллярную утечку; - уменьшает активацию эндотелиальных клеток и снижает сывороточные концентрации ICAM-1, VCAM, VEGF; - снижает дисфункцию венозных клапанов и рефлюкс; - подавляет выработку провоспалительных факторов; - увеличивает антиоксидантное соотношение ферментов. 	<ul style="list-style-type: none"> - улучшает венозный тонус; - уменьшает отек ног; - уменьшает трофические нарушения; - ускоряет заживление язв; - уменьшает симптомы ХЗВ и улучшает качество жизни.
Рутозиды	<ul style="list-style-type: none"> - мощный ингибитор воспаления; - уменьшает выработку провоспалительных цитокинов в макрофагах и нейтрофилах (NO, ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-6). 	<ul style="list-style-type: none"> - уменьшает отек ног, - уменьшает симптомы ХЗВ.
Кальция добезилат	<ul style="list-style-type: none"> - может сохранять нормальную функцию эндотелия, - уменьшает капиллярную гиперпроницаемость, - ингибирует агрегацию тромбоцитов, - снижает вязкость крови, - ингибирует синтез простагландинов, - увеличивает активность NO-синтазы. 	<ul style="list-style-type: none"> - уменьшает отек ног, - уменьшает симптомы ХЗВ.
Сулодексид	<ul style="list-style-type: none"> - восстанавливает целостность гликокаликса, - уменьшает сосудистую и капиллярную проницаемость, - защищает сосудистый эндотелий, - уменьшает секрецию MMP-9, - противовоспалительное действие за счет снижения синтеза (MCP-1, ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-6). 	<ul style="list-style-type: none"> - снижает периферическое венозное давление, - улучшает заживление язв, - уменьшает симптомы ХЗВ и улучшает качество жизни.

стных заболеваний [57-61]. Он оказывает влияние на сосудистый эндотелий, снижает гиперпроницаемость капилляров, ингибирует агрегацию тромбоцитов, уменьшает вязкость крови [57]. При оценке воздействия добезилата кальция на клетки эндотелия сосудов крыс *in vitro* было выявлено увеличение активности NO-синтазы, которая играет важную роль в поддержании сосудистого гомеостаза [58]. Также было показано, что добезилат кальция ингибирует синтез микросомального простагландина *in vitro* у пациентов с ишемической болезнью сердца после 14 дней применения [59].

Вероятно, эти механизмы лежат в основе уменьшения отека у пациентов с ХЗВ на фоне терапии этим препаратом. В трех плацебо-контролируемых исследованиях при применении добезилата кальция в течение 4-8 недель было выявлено достоверное уменьшение объема голени по сравнению с плацебо [59-61]. Помимо улучшения объективных показателей, наблюдалась положительная динамика субъективных симптомов, в том числе болей в ногах и беспокойства [60,61]. Однако недавно в рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании более чем у 500 пациентов с ХЗВ не было выявлено положительной динамики по сравнению с плацебо после 3 месяцев приема препарата [62].

Описаны редкие случаи агранулоцитоза при приеме добезилата кальция, что ставит вопрос о соотношении возможных пользы и вреда лечения этим препаратом [62].

Противоречивость данных о влиянии добезилата кальция на течение ХЗВ определяет необходимость

дальнейшего изучения этого препарата в клинических исследованиях.

Сулодексид

Учитывая ведущую роль повреждения гликокаликса в запуске воспалительного каскада в стенках венозных сосудов, сохранение его целостности в наибольшей степени обеспечивает внутрисосудистый гомеостаз. Сулодексид представляет собой высокоочищенную смесь гликозаминогликанов, состоящую из низкомолекулярного гепарина (80%) и дерматан сульфата (20%), которые являются компонентами гликопротеинов гликокаликса [47]. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа, сопровождающимся нарушением проницаемости сосудов, прием сулодексид в течение 2 месяцев вызвал увеличение толщины гликокаликса до контрольных значений и уменьшил транскапиллярную проницаемость для альбумина [46]. Кроме того, сулодексид обладает противовоспалительным и антиапоптотическим действием и оказывает защитное действие на эндотелий и сосудистую стенку, предотвращая адгезию лейкоцитов [46-50]. Сулодексид вызывал снижение концентрации ИЛ-1 и ИЛ-8 в плазме пациентов, получающих лечение диализом [48], ингибировал синтез MCP-1, ИЛ-6, образование свободных радикалов в культуре эндотелиальных клеток пупочной вены человека, замедлял неоангиогенез, выработку ФНО- α на модели перитонеальной перфузии у крыс [49], а также снижал синтез провоспалительных цитокинов, хемокинов и колониестимулирующих факторов из активированных человеческих макрофагов [50]. Недавно было показано,

что сулодексин ингибирует выработку ИЛ-2, ИЛ-12, ИЛ-10 и VEGF моноцитами, стимулированных раневой жидкостью, полученной с поверхности венозных язв у пациентов с ХЗВ [63]. Кроме того, сулодексин значительно снижал выработку MMP-9 и MMP-1, что может предотвратить деструктуризацию сосудов, внеклеточно-матрикса и коллагена [64].

В открытом неконтролируемом обсервационном исследовании у 450 пациентов с ХЗВ продемонстрировано уменьшение выраженности объективных признаков (эритема, температура кожи, уплотнение) и субъективных симптомов, значительное улучшение качества жизни пациентов после 3 месяцев терапии сулодексидом [65]. В другом неконтролируемом клиническом исследовании у 476 пациентов с ХЗВ применение сулодексида в течение 60 дней привело к значительному повышению периферического венозного давления наряду со снижением клинической активности заболевания и выраженности симптомов [66]. В плацебо-контролируемом исследовании у 235 пациентов с венозными язвами лечение сулодексидом в течение 3 мес привело к более быстрому заживлению язв и уменьшению их площади по сравнению с плацебо [67]. Аналогичные результаты были получены и в другом исследовании [68]. В сравнительном исследовании местное применение сулодексида в комбинации с микронизированной очищенной фракцией флавоноидов (МОФФ) по эффективности в лечении венозных язв превосходило монотерапию МОФФ [69]. Последний мета-анализ трех рандомизированных плацебо-контролируемых исследований указывает на большую эффективность лечения венозных язв при сочетании местного лечения (уход за раной и компрессионная терапия) и приема сулодексида по сравнению с таковой местной терапией [70].

Таким образом, терапия сулодексидом позволяет ингибировать воспалительный каскад при повреждении сосудистого эндотелия уже на этапе поддержания целостности гликокаликса, имеет преимущества в отношении купирования клинических проявлений и симптомов ХЗВ, однако эффективность препарата нуждается в дополнительном изучении в более крупных плацебо-контролируемых исследованиях.

Микронизированная очищенная фракция флавоноидов (МОФФ)

МОФФ состоит из 90% диосмина и 10% флавоноидов в пересчете на гесперидин, отличающегося от диосмина отсутствием двойной связи между двумя атомами углерода. Диосмин получают синтетическим путем из гесперидина, который в большом количестве содержится в кожуре цитрусовых. Микронизированный диосмин с диаметром частиц <2 мкм характеризуется более высокой абсорбцией при пероральном приеме по сравнению с немикронизированным аналогом [71-74].

Исследования безопасности МОФФ на крысах показали, что внутривенное введение препарата в течение 26 недель не привело к каким-либо отклонениям

стандартных функциональных проб [71]. В клинических исследованиях частота легких нежелательных явлений при длительном приеме МОФФ и плацебо составила 10,0% и 13,9%, соответственно [72,73]. Кроме того, МОФФ не вступает в лекарственное взаимодействие с другими лекарственными веществами, что было показано в исследовании на группе пациентов в возрасте ≥ 70 лет с различными сопутствующими заболеваниями, которые длительно принимали МОФФ в дозе 1000 мг/сут [73]. Лечение не приводило к изменениям лабораторных показателей и АД.

После приема внутрь диосмин трансформируется кишечной микрофлорой и в виде диосметина всасывается в кишечнике. Исследование *in vitro* показало, что диосмин при инкубации с кишечной микрофлорой быстро превращается в диосметин, лютеолин и фенольные кислоты [71]. Улучшение абсорбции МОФФ по сравнению с немикронизированной фракцией диосмина было продемонстрировано в исследовании с радиоактивным меченым МОФФ на 12 добровольцах [73]. Степень всасывания МОФФ составила 57,9% против 32,7% у немикронизированной фракции. Концентрация диосмина была достигнута через 1 ч после приема и начинала снижаться через 2 ч. Всасывание диосмина в дозе 500 мг, принятого внутрь, продолжается в течение 48 ч.

Производные диосмина выводятся преимущественно с мочой. В наибольшей концентрации образуется 3-гидроксифенилпропионовая кислота, в меньших количествах выделяются 3-гидрокси-4-метоксибензойная кислота и 3-метокси-4-гидроксифенилуксусная кислота [71]. Вероятно, неизученные метаболиты могут опосредовать эффекты диосмина. 34% дозы МОФФ выводится в первые 24 ч, в через 48 ч выводятся 86% метаболитов диосмина [74].

Эффекты МОФФ изучались в доклинических и клинических исследованиях, в которых препарат подавлял адгезию и активацию лейкоцитов, улучшал венозный тонус, сократимость вен, микроциркуляцию, отек, воспаление, уменьшал выраженность трофических расстройств, ускорял заживление венозных язв [75-78]. В последний мета-анализ были включены 7 рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследований, в которых эффективность МОФФ изучалась в целом у 1692 пациентов [73]. Препарат вызывал достоверное уменьшение выраженности симптомов ХЗВ, таких как боль в ногах, тяжесть, парестезии, ощущение жжения, отек и трофические изменения, а также улучшение качества жизни пациентов.

Исследования, проведенные на изолированных венах крыс, продемонстрировали усиление опосредованной симпатической нервной системой сократимости вен и повышение чувствительности к кальцию на фоне введения диосмина [79]. В другом исследовании у пациентов с ХЗВ диосмин вызывал увеличение сократимости вен, вызванное норэпинефрином [80]. R. Varbe и соавт. установили увеличение венозного тонуса на фоне приема диосмина у женщин с варикозно-расширенными

венами [74]. Аналогичные результаты получены V. Ibegbuna и соавт. [81]

Механизмы, лежащие в основе влияния МОФФ на выраженность отека, вероятно, связаны с уменьшением проницаемости капилляров и общего сосудистого тонуса. У пациентов с симптомами повышенной ломкости капилляров, такими как спонтанные кровоподтеки, частые носовые кровотечения, петехии, прием МОФФ длительностью 6 недель значительно увеличивал сопротивление капилляров по сравнению с плацебо [82]. На модели ишемии-реперфузии в опытах на хомьях местная обработка щеки животных МОФФ в дозе 10 и 30 мг/кг или эквивалентными дозами любого из составляющих флавоноидов приводила к значительному снижению проницаемости капилляров [83]. Аналогичные результаты получены в опытах на кроликах [84]. МОФФ уменьшала также индуцированную брадикинином сосудистую проницаемость в кремастерной мышце у крыс [75].

МОФФ способна ингибировать синтез поверхностных молекул адгезии, тем самым снижая активацию и адгезию лейкоцитов и замедля воспалительный каскад. У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, принимающих МОФФ в течение 60 дней, было выявлено снижение экспрессии L-селектина/CD62-L на поверхности моноцитов и нейтрофилов [74]. У крыс с венозной гипертензией на модели ишемии-реперфузии прием МОФФ дозозависимо уменьшал выраженность воспалительного ответа [85]. Имеются данные, свидетельствующие о том, что МОФФ снижает микроциркуляторную дисфункцию за счет нормализации синтеза простагландинов E2 и F2, тромбксана в воспалительной гранулеме у крыс [86]. Также МОФФ ингибировала *in vitro* образование кислородсодержащих свободных радикалов стимулированными зимозаном нейтрофилами человека и лейкоцитами крыс, защищала эндотелиальные клетки от повреждения при перекисном окислении липидов в эксперименте на клетках эндотелия аорты быка [71-73].

Установлено, что МОФФ снижает концентрацию воспалительных маркеров локально и в кровотоке. Лечение МОФФ за 2 недели до и через 2 месяца после склеротерапии у пациентов с ХЗВ (С1) приводило к снижению уровня гистамина, С-реактивного белка, ИЛ-1, ФНО- α и VEGF в образцах венозной крови [76]. Прием МОФФ в течение 12 недель приводил к снижению концентрации эндотелина-1 и ФНО- α в крови и увеличению активности антиоксидантных систем у женщин с ХЗВ [87]. Кроме того, доказано, что МОФФ ингибирует функцию тромбоцитов [77]. Это имеет большое значение в связи с ведущей ролью оксидативного стресса и прокоагулянтного статуса в формировании повреждения сосудистой стенки.

МОФФ уменьшает активность эндотелиальных клеток у пациентов с ХЗВ. В недавно опубликованном исследовании у пациентов с ХЗВ с выраженностью симптомов от С2 до С5 лечение МОФФ в течение 2 месяцев приводило к снижению содержания ICAM-1 и

VCAM в плазме на 32% и 29%, соответственно [88]. Аналогичные результаты были получены в исследовании у пациентов с выраженными кожными изменениями (С4) — лечение МОФФ в течение 60 дней снижало концентрацию VCAM на 42% [77]. В другом исследовании 3-месячная терапия МОФФ вызвала значительное снижение уровня VEGF у пациентов с выраженными кожными изменениями [89]. У пациентов с начальными симптомами ХЗВ без кожных проявлений эффекта не отмечено. Это может быть связано с преобладанием на начальных стадиях ХЗВ (С2-С3) лейкоцит-опосредованного повреждения с последующим развитием процессов восстановления, в связи с чем у пациентов с С4 стадией определяются высокие уровни VEGF. Эти данные свидетельствуют об эффективности МОФФ в профилактике кожных осложнений даже на поздних стадиях заболевания.

Имеются данные о положительном действии МОФФ на заживление трофических язв. В рандомизированном, слепом, плацебо-контролируемом исследовании у 107 пациентов с ХЗВ частота полного заживления венозных язв в течение 2 мес составила 26,5% в группе МОФФ и 11,5% в группе плацебо, хотя частота сохранения язв достоверно не отличалась [88]. Сходные результаты были достигнуты у пациентов с язвами меньшего размера (менее 10 см), у которых частота заживления в течение 2 мес составила 31,8% и 12,8% в двух группах. Компрессионная терапия в сочетании с приемом МОФФ по эффективности превосходила компрессионную терапию как самостоятельный метод лечения: через 6 месяцев частота заживления язв составила 46,5% и 27,5%, соответственно [91]. Сходные результаты были получены в другом исследовании — 64,6% и 41,2%, соответственно [92].

Обзор исследований показывает, что МОФФ обладает рядом преимуществ по сравнению с другими венотониками и позволяет не только купировать основные симптомы ХЗВ при курсовом приеме и улучшить качество жизни пациентов, но и снизить риск осложнений и замедлить прогрессирование заболевания.

Заключение

ХЗВ характеризуются неуклонным прогрессированием и развитием стойкой венозной гипертензии. Нарушение тонуса вен, дисфункция клапанов, появление венозного рефлюкса имеют важное значение в патогенезе ХЗВ, однако последние исследования указывают на ведущую роль эндотелиальной дисфункции в формировании патологических изменений при венозной патологии. Активация воспалительного каскада в крупных венах с течением времени неизбежно приводит к вовлечению в процесс микроциркуляторного русла, вызывая увеличение проницаемости микрососудов, их ремоделирование, повышение риска тромбообразования и развитие симптомов и кожных проявлений заболевания.

Известные в настоящее время веноактивные препараты действуют на определенных уровнях патогенеза

ТАБЛИЦА 4. Рекомендации Международного союза ангиологов по применению веноактивных препаратов

Показание	Веноактивное вещество	Рекомендация для использования	Уровень доказанности	Класс
Облегчение симптомов, связанных с ХЗВ, у пациентов классов CEAP C0-C6	МОФФ	Рекомендовано	Средний	1B
	Немикронизированный диосмин или синтетический диосмин	Противоречивые данные	Слабый	2C
	Рутозиды	Противоречивые данные	Средний	2B
	Экстракт виноградной косточки	Противоречивые данные	Средний	2B
	Добезилат кальция	Противоречивые данные	Средний	2B
	Экстракт семян конского каштана	Противоречивые данные	Средний	2B
	Экстракты иглицы	Противоречивые данные	Средний	2B
	Гинкго билоба	Противоречивые данные	Слабый	2C
Другие вещества	Противоречивые данные	Слабый	2C	
Заживление первичной венозной язвы (класс CEAP C6), как дополнение к компрессионной и местной терапии	МОФФ	Рекомендовано	Средний	1B

ХЗВ и обладают высокой безопасностью. Среди них МОФФ лучше всего изучена в клинических исследованиях и является единственным препаратом с уровнем рекомендаций 1B для облегчения симптомов на C0-C6 стадиях ХЗВ по данным Международного союза ангиологии (табл. 4) [93]. МОФФ повышает сократимость изолированных вен и венозный тонус у лиц с риском развития варикозного расширения вен. Применение МОФФ, сулодексида, рутозидов, экстракта конского каштана рекомендовано Обществом сосудистой хирургии и Американским венозным форумом [94].

В целом веноактивные препараты проявляют значительную противовоспалительную активность, в частности уменьшают адгезию и активацию лейкоцитов при моделировании венозного воспаления, снижают концентрацию маркеров воспаления в плазме (ФНО- α и других цитокинов), эндотелиальную активацию (ICAM, VCAM), а также высвобождение протеаз, участвующих в разрушении внеклеточного матрикса и ремоделировании венозной ткани. Большинство препаратов повышают сопротивление капилляров и нормализуют проницаемость сосудистой стенки.

Формирование эндотелиальной дисфункции при ХЗВ обеспечивает общность патофизиологических механизмов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом. Препараты, которые рекомендованы к использованию для коррекции эндотелиальной дисфункции при данных заболеваниях, такие как ингибиторы АПФ, статины, теоретически могут быть использованы в качестве дополнительной терапии для коррекции активности NO-синтазы при ХЗВ, что обуславливает целесообразность дальнейших исследований. Также целесообразно продолжение изучения комбинаций веноактивных препаратов с учетом имеющихся данных о большей эффективности сочетания МОФФ и сулодексида при местной терапии венозных язв.

Конфликт интересов: нет.

- Bergan JJ, Schmid-Schonbein GW, Smith PD et al. Chronic venous disease. *N Engl J Med* 2006;355(5):488-98.
- Eberhardt RT, Raffetto JD. Chronic venous insufficiency. *Circulation* 2014;130:333-46.
- Rabe E, Guex JJ, Puskas A, et al; VCP Coordinators. Epidemiology of chronic venous disorders in geographically diverse populations: results from the Vein

- Consult Program. *Int Angiol* 2012;31(2):105-15.
- Robertson L, Lee AJ, Evans CJ et al. Incidence of chronic venous disease in the Edinburgh Vein Study. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2013;1(1):59-67.
- Fowkes FG, Evans CJ, Lee AJ. Prevalence and risk factors of chronic venous insufficiency. *Angiology* 2001;52 Suppl 1:S5-15.
- Wrona M, Jockel KH, Pannier F et al. Association of venous disorders with leg symptoms: results from the Bonn Vein Study 1. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015;50(3):360-7.
- Lee AJ, Robertson LA, Boghossian SM et al. Progression of varicose veins and chronic venous insufficiency in the general population in the Edinburgh Vein Study. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2015;3(1):18-26.
- Kahn SR, M'lan CE, Lamping DL, et al; VEINES Study Group. Relationship between clinical classification of chronic venous disease and patient-reported quality of life: results from an international cohort study. *J Vasc Surg* 2004;39(4):823-8.
- Eklöf B, Rutherford RB, Bergan JJ et al. American Venous Forum International Ad Hoc Committee for Revision of the CEAP Classification. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement. *J Vasc Surg* 2004;40(6):1248-52.
- Ruckley CV, Evans CJ, Allan PL, et al. Chronic venous insufficiency: clinical and duplex correlations. The Edinburgh Vein Study of venous disorders in the general population. *J Vasc Surg* 2002;36(3):520-5.
- Jawien A. The influence of environmental factors in chronic venous insufficiency. *Angiology* 2003;54 Suppl 1:S19-31.
- Poredos P, Spirkoska A, Rucigaj T, et al. Do blood constituents in varicose veins differ from the systemic blood constituents? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015;50(2):250-6.
- Coleridge Smith PD. The microcirculation in venous hypertension. *Vasc Med* 1997;2(3):203-13.
- Rabe E, Pannier F. Societal costs of chronic venous disease in CEAP C4, C5, C6 disease. *Phlebology* 2010;25 Suppl 1:64-7.
- Padberg F. The physiology and hemodynamics of the normal venous circulation. *Int J Mol Sci* 2018 19:16-21.
- Pocock ES, Alsaigh T, Mazor R, Schmid-Schonbein GW. Cellular and molecular basis of Venous insufficiency. *Vasc Cell* 2014;6(1):24.
- Fariborz M, Frank A DeLano, Benjamin W et al. *PNAS* 1997;94(10):5338-43.
- Tarbell JM, Cancell LM. The glycocalyx and its significance in human medicine. *J Intern Med* 2016;280(1):97-113.
- Constantinescu AA, Vink H, Spaan JA. Endothelial cell glycocalyx modulates immobilization of leukocytes at the endothelial surface. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23(9):1541-7.
- Castro-Ferreira R, Cardoso R, Leite-Moreira A, Mansilha A. The Role of endothelial dysfunction and inflammation in chronic venous disease. *Ann Vasc Surg* 2018;46:380-93.
- Berk BC, Abe JI, Min W, et al. Endothelial atheroprotective and anti-inflammatory mechanisms. *Ann N Y Acad Sci* 2001;947:93-109.
- Badier-Commander C, Couvelard A, Henin D, et al. Smooth muscle cell modulation and cytokine overproduction in varicose veins. An in situ study. *J Pathol* 2001;193(3):398-407.
- Xiao Y, Huang Z, Yin H, et al. In vitro differences between smooth muscle cells derived from varicose veins and normal veins. *J Vasc Surg* 2009;50(5):1149-54.
- Travers JP, Brookes CE, Evans J et al. Assessment of wall structure and composition of varicose veins with reference to collagen, elastin and smooth muscle content. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996;11(2):230-7.
- Anwar MA, Shalhoub J, Lim CS, et al. The effect of pressure-induced mechanical stretch on vascular wall differential gene expression. *J Vasc Res* 2012;49(6):463-78.
- Pappas PJ, You R, Rameshwar P et al. Dermal tissue fibrosis in patients with chronic venous insufficiency is associated with increased transforming growth factor-beta1 gene expression and protein production. *J Vasc Surg* 1999;30:1129-45.
- Schmid-Schonbein GW, Takase S, Bergan JJ. New advances in the understanding of the pathophysiology of chronic venous insufficiency. *Angiology* 2001;52 Suppl 1:S27-34.
- Burnand KG, Whimster I, Clemenson G, et al. The relationship between the number of capillaries in the skin of the venous ulcer-bearing area of the lower leg and the fall in foot vein pressure during exercise. *Br J Surg* 1981;68(5):297-300.
- Wilkinson LS, Bunker C, Edwards JC et al. Leukocytes: their role in the

- etiopathogenesis of skin damage in venous disease. *J Vasc Surg* 1993;17:669–75.
30. Thomas PR, Dormandy JA. White cell and platelet trapping in patients with chronic venous insufficiency. *Phlebologie* 1988;41(4):771–6.
 31. Herouy Y, May AE, Pornschlegel et al. Lipodermatosclerosis is characterized by elevated expression and activation of matrix metalloproteinases: implications for venous ulcer formation. *J Invest Dermatol* 1998;111(5):822–7.
 32. Mulivor AW, Lipowsky HH. Role of glycocalyx in leukocyte-endothelial cell adhesion. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;283(4):H1282–91.
 33. Takase S, Bergan JJ, Schmid-Schonbein G. Expression of adhesion molecules and cytokines on saphenous veins in chronic venous insufficiency. *Ann Vasc Surg* 2000;14(5):427–35.
 34. Carrasco OF, Ranero A, Hong E, Vidrio H. Endothelial function impairment in chronic venous insufficiency: effect of some cardiovascular protectant agents. *Angiology* 2009;60(6):763–71.
 35. Saharay M, Shields DA, Georgiannos SN, et al. Endothelial activation in patients with chronic venous disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1998;15(4):342–9.
 36. Pascual G, Mendieta C, Garcia-Hondurilla N et al. TGF-beta1 upregulation in the aging varicose vein. *J Vasc Res* 2007;44(3):192–201.
 37. Kaartinen V, Warburton D. Fibrillin controls TGF-beta activation. *Nat Genet* 2003;33(3):331–2.
 38. Tisato V, Zauli G, Voltan R et al. Endothelial cells obtained from patients affected by chronic venous disease exhibit a pro-inflammatory phenotype. *PLoS One* 2012;7(6):e39543.
 39. Sola Ldel R, Aceves M, Duenas AI et al. Varicose veins show enhanced chemokine expression. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;38(5):635–41.
 40. Badier-Commander C, Verbeuren T, Lebard C, et al. Increased TIMP/MMP ratio in varicose veins: a possible explanation for extracellular matrix accumulation. *J Pathol* 2000;192(1):105–12.
 41. Jacob T, Hingorani A, Ascher E. Overexpression of transforming growth factor-beta1 correlates with increased synthesis of nitric oxide synthase in varicose veins. *J Vasc Surg* 2005;41(3):523–30.
 42. Norgauer J, Hildenbrand T, Idzko M et al. Elevated expression of extracellular matrix metalloproteinase inducer (CD147) and membrane-type matrix metalloproteinases in venous leg ulcers. *Br J Dermatol* 2002;147(6):1180–6.
 43. Raffetto JD, Qiao X, Koledova VV, Khalil RA. Prolonged increases in vein wall tension increase matrix metalloproteinases and decrease constriction in rat vena cava: Potential implications in varicose veins. *J Vasc Surg* 2008;48(2):447–56.
 44. Raffetto JD, Ross RL, Khalil RA. Matrix metalloproteinase 2-induced venous dilation via hyperpolarization and activation of K⁺ channels: relevance to varicose vein formation. *J Vasc Surg* 2007;45(2):373–80.
 45. Martinez-Zapata MJ, Vernooij RW, Uriona Tuma SM et al. Phlebotonics for venous insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;4:CD003229.
 46. Broekhuizen LN, Lemkes BA, Mooij HL et al. Effect of sulodexide on endothelial glycocalyx and vascular permeability in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2010;53(12):2646–55.
 47. Mannello F, Ligi D, Raffetto JD. Glycosaminoglycan sulodexide modulates inflammatory pathways in chronic venous disease. *Int Angiol* 2014;33(3):236–42.
 48. Fracasso A, Baggio B, Masiero M et al. Effect of oral treatment with the glycosaminoglycan sulodexide on peritoneal transport in CAPD patients. *Perit Dial Int* 2003;23(6):595–9.
 49. Ciszewicz M, Polubinska A, Antoniewicz A et al. Sulodexide suppresses inflammation in human endothelial cells and prevents glucose cytotoxicity. *Transl Res* 2009;153(3):118–23.
 50. Pletinck A, Van Landschoot M, Steppan S et al. Oral supplementation with sulodexide inhibits neo-angiogenesis in a rat model of peritoneal perfusion. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27(2):548–56.
 51. Kauss T, Moynet D, Rambert J et al. Rutoside decreases human macrophage-derived inflammatory mediators and improves clinical signs in adjuvant-induced arthritis. *Arthritis Res Ther* 2008;10(1):R19.
 52. Nikfarjam BA, Adineh M, Hajiali F, Nassiri-Asl MJ. Treatment with rutin – a therapeutic strategy for neutrophil-mediated inflammatory and autoimmune diseases—anti-inflammatory effects of rutin on neutrophils. *J Pharmacopuncture* 2017;20(1):52–6.
 53. Petruzzellis V, Troccoli T, Candiani C et al. Oxeerutins (Venoruton): efficacy in chronic venous insufficiency – a double-blind, randomized, controlled study. *Angiology* 2002;53(3):257–63.
 54. MacLennan WJ, Wilson J, Rattenhuber V et al. Hydroxyethylrutin in elderly patients with chronic venous insufficiency: its efficacy and tolerability. *Gerontology* 1994;40(1):45–52.
 55. Vanscheidt W, Rabe E, Naser-Hijazi B et al. The efficacy and safety of a coumarin-/troxerutin-combination (SB-LOT) in patients with chronic venous insufficiency: a double blind placebo-controlled randomised study. *Vasa* 2002;31(3):185–90.
 56. Balmer A, Limoni C. Clinical, placebo-controlled double-blind study of venoruton in the treatment of chronic venous insufficiency. Importance of the selection of patients. *Vasa* 1980;9(1):76–82.
 57. Benarroch IS, Brodsky M, Rubinstein A, et al. Treatment of blood hyperviscosity with calcium dobesilate in patients with diabetic retinopathy. *Ophthalmic Res* 1985;17(3):131–8.
 58. Suschek C, Kolb H, Kolb-Bachofen V. Dobesilate enhances endothelial nitric oxide synthase-activity in macro- and microvascular endothelial cells. *Br J Pharmacol* 1997;122(7):1502–8.
 59. Falkay, George & Kovacs, L. Calcium dobesilate (Doxium) as a prostaglandin synthetase inhibitor in pregnant human myometrium in vitro. *Experientia* 1980;40:190–1.
 60. Casley-Smith JR. A double-blind trial of calcium dobesilate in chronic venous insufficiency. *Angiology* 1988;39(10):853–7.
 61. Rabe E, Jaeger KA, Bulitta M, Pannier F. Calcium dobesilate in patients suffering from chronic venous insufficiency: a double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Phlebology* 2011;26(4):162–8.
 62. Martinez-Zapata MJ, Moreno RM, Gich I, et al. Chronic Venous Insufficiency Study Group. A randomized, double-blind multicentre clinical trial comparing the efficacy of calcium dobesilate with placebo in the treatment of chronic venous disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008;35(3):358–65.
 63. Mannello F, Ligi D, Canale M, Raffetto JD. Sulodexide down-regulates the release of cytokines, chemokines, and leukocyte colony stimulating factors from human macrophages: role of glycosaminoglycans in inflammatory pathways of chronic venous disease. *Curr Vasc Pharmacol* 2014;12(1):173–85.
 64. Mannello F, Medda V, Ligi D, Raffetto JD. Glycosaminoglycan sulodexide inhibition of MMP-9 gelatinase secretion and activity: possible pharmacological role against collagen degradation in vascular chronic diseases. *Curr Vasc Pharmacol* 2013;11(3):354–65.
 65. Saviano M, Maleti O, Liguori L. Double-blind, double-dummy, randomized, multi-centre clinical assessment of the efficacy, tolerability and dose-effect relationship of sulodexide in chronic venous insufficiency. *Curr Med Res Opin* 1993;13(2):96–108.
 66. Elleuch N, Zidi H, Bellamine Z et al. Sulodexide in patients with chronic venous disease of the lower limbs: clinical efficacy and impact on quality of life. *Adv Ther* 2016;33:1536–1549.
 67. Coccheri S, Scodotto G, Agnelli G et al. Venous arm of the SUAVIS (Sulodexide Arterial Venous Italian Study) Group. Randomised, double blind, multicentre, placebo controlled study of sulodexide in the treatment of venous leg ulcers. *Thromb Haemost* 2002;87(6):947–52.
 68. Scodotto G, Aloisi D, Ferrari P, Martini L. Treatment of venous leg ulcers with sulodexide. *Angiology* 1999;50(11):883–9.
 69. Gonzalez Ochoa A. Sulodexide and phlebotonics in the treatment of venous ulcer. *Int Angiol* 2017;36:82–87.
 70. Wu B, Lu J, Yang M, Xu T. Sulodexide for treating venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; CD010694.
 71. 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.
 72. Bush R, Comerota A, Meissner M et al. Recommendations for the medical management of chronic venous disease: The role of Micronized Purified Flavanoid Fraction (MPFF). *Phlebology* 2017;32(1-suppl):3–19.
 73. Kakkos SK, Nicolaides AN. Efficacy of micronized purified flavonoid fraction (Daflon®) on improving individual symptoms, signs and quality of life in patients with chronic venous disease: a systematic review and meta-analysis of randomized double-blind placebo-controlled trials. *Int Angiol* 2018;37(2):143–54.
 74. Barbe R. Pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy of Daflon 500 mg. *Phlebology* 1992;7:41–44.
 75. das Gracas C, de Souza M, Cyrino FZ 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.
 76. Bogachev VY, Boldin BV, Lobanov VN. Benefits of micronized purified flavonoid fraction as adjuvant therapy on inflammatory response after sclerotherapy. *Int Angiol* 2018;37(1):71–8.
 77. Shoab SS, Porter J, Scurr JH, Coleridge-Smith PD. Endothelial activation response to oral micronised flavonoid therapy in patients with chronic venous disease – a prospective study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999;17(4):313–8.
 78. Blume J. Quantification of edema using the voltmeter technique; therapeutic application of Daflon 500 mg in chronic venous insufficiency. *Phlebology* 1992;7:37–40.
 79. Savineau JP, Marthan R. Diosmin-induced increase in sensitivity to Ca²⁺ of the smooth muscle contractile apparatus in the rat isolated femoral vein. *Br J Pharmacol* 1994;111(4):978–80.
 80. Juteau N, Bakri F, Pomies JP et al. The human saphenous vein in pharmacology: effect of a new micronized flavonoid fraction (Daflon 500 mg) on norepinephrine induced contraction. *Int Angiol* 1995;14(3 Suppl 1):8–13.
 81. Ibegbuna V, Nicolaides AN, Sowade O, et al. Venous elasticity after treatment with Daflon 500 mg. *Angiology* 1997;48(1):45–9.
 82. Galley P, Thiollet M. A double-blind, placebo-controlled trial of a new venoactive flavonoid fraction (S 5682) in the treatment of symptomatic capillary fragility. *Int Angiol* 1993;12(1):69–72.
 83. Paysant J, Sansivestri-Morel P, Bouskela E, Verbeuren TJ. Different flavonoids present in the micronized purified flavonoid fraction (Daflon 500 mg) contribute to its anti-hyperpermeability effect in the hamster cheek pouch microcirculation. *Int Angiol* 2008;27(1):81–5.
 84. de Souza Md, Cyrino FZ, Mayall MR et al. Beneficial effects of the micronized purified flavonoid fraction (MPFF, Daflon® 500 mg) on microvascular damage elicited by sclerotherapy. *Phlebology* 2016;31(1):50–6.
 85. Takase S, Lerond L, Bergan JJ, Schmid-Schönbein GW. The inflammatory reaction during venous hypertension in the rat. *Microcirculation* 2000;7(1):41–52.
 86. Damon M, Flandre O, Michel F et al. Effect of chronic treatment with a purified flavonoid fraction on inflammatory granuloma in the rat: study of prostaglandin E2 and F2a and thromboxane B2 release and histological changes. *Arzneimittelforschung* 1987;37:1149–53.
 87. Pietrzycka A, Kozka M, Urbanek T, et al. Effect of micronized purified flavonoid fraction therapy on endothelin-1 and TNF- α levels in relation to antioxidant enzyme balance in the peripheral blood of women with varicose veins. *Curr Vasc Pharmacol* 2015;13(6):801–8.
 88. Guilhou JJ, Fyvrer F, Debure C et al. Benefit of a 2-month treatment with a micronized, purified flavonoid fraction on venous ulcer healing. A randomized, double-blind, controlled versus placebo trial. *Int J Microcirc Clin Exp* 1997;17 Suppl 1:21–6.
 89. Shoab SS, Scurr JH, Coleridge-Smith PD. Plasma VEGF as a marker of therapy in patients with chronic venous disease treated with oral micronised flavonoid fraction – a pilot study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999;18(4):334–8.
 90. Guilhou JJ, Dereure O, Marzin L et al. Efficacy of Daflon 500 mg in venous leg ulcer healing: A double-blind, randomized, controlled versus placebo trial in 105 patients. *Angiology* 1997;48:77–85.

91. Glinski W, Chodyncka B, Roszkiewicz J, et al. The beneficial augmentative effect of micronised purified flavonoid fraction (MPFF) on the healing of leg ulcers: an open, multicentre, controlled, randomised study. *Phlebology* 1999;14:151–157.
92. Roztocil K, Stvrtnova V, Strejcek J. Efficacy of a 6-month treatment with Daflon 500 mg in patients with venous leg ulcers associated with chronic venous insufficiency. *Int Angiol* 2003; 22: 24–31
93. Nicolaides A, Kakkos S, Baekgaard N et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines According to Scientific Evidence. Part I. *Int Angiol* 2018;37(3):181–254.
94. Gloviczki P, Comerota AJ, Dalsing MC et al. The care of patients with varicose veins and associated chronic venous diseases: Clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. *J Vasc Surg* 2011; 53:2S–48S.

Basic pathophysiological and molecular mechanisms of chronic venous diseases and their pharmacological correction

Y.S. Lukyanova, M.V. Pokrovskii

Department of Pharmacology, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

Chronic venous diseases (CVD) are a group of disorders of the circulatory system, which are associated with deterioration of health-related quality of life of patients, frequent surgical interventions and significant economic costs for the health care system. Signs and symptoms of CVD limit the social and

professional activities of patients and result in loss in working time and disability. Increased venous hydrostatic pressure and endothelial dysfunction have been established to be the leading factors in CVD pathogenesis. The progression of the disease leads to remodeling of the vessels and trophic disorders. Currently, several classes of both natural and synthetic medications are being used for treatment of CVD. They relieve signs and symptoms of CVD and may correct certain pathogenetic disorders. The drugs with proven pleotropic effects may provide additional benefits in patients with CVD.

Key words. *Chronic venous diseases, endothelial dysfunction, venotonics, flavonoids, rutosides.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: Y.S. Lukyanova. Belgorod State National Research University, 85 Pobedy St. Belgorod 308015 Russia. E-mail: j.s.kuznetsova@yandex.ru

To cite: Lukyanova YS, Pokrovskii MV. Basic pathophysiological and molecular mechanisms of chronic venous diseases and their pharmacological correction. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2019;28(3):52–61. DOI 10.32756/0869-5490-2019-3-52-61.