

Патоморфологические особенности венозной стенки при варикозной болезни и ее осложнениях. Принципы медикаментозного и хирургического лечения

Белорусский государственный медицинский университет

Проведен анализ хирургического и медикаментозного лечения 682 пациентов с варикозной болезнью и ее осложнениями. На основании данных морфологического исследования подтверждена роль лейкоцитарной агрессии в прогрессировании варикозной болезни и ее осложнений. Лечение хронической венозной недостаточности должно носить комплексный характер с обязательным применением венотоников.

Ключевые слова: варикозная болезнь, хроническая венозная недостаточность, венотоники, лейкоциты, воспаление.

Варикозная болезнь нижних конечностей по-прежнему остается одним из самых распространенных сосудистых заболеваний с неуклонным ростом числа заболевших, у 15% из которых имеются трофические расстройства [1, 2]. Достаточно глубоко изучены факторы риска варикозной болезни (наследственность [2, 12], ожирение, образ жизни [18], дисгормональные состояния, беременность), однако требуют дополнительного исследования и уточнения разнообразные ультраструктурные изменения стенки вены, знание которых дополнит представление об этиологии данного заболевания и позволит выработать дополнительные меры по его профилактике и лечению.

При хронической венозной недостаточности механизмы, ведущие к каскаду, связанному с асептическим воспалением, могут включать наследственные факторы риска, избыток прогестерона, длительную гидростатическую нагрузку и гемореологические нарушения [8, 13, 15]. Современные представления о механизмах повреждения стенки вены при варикозной болезни основываются на феномене лейкоцитарной агрессии [2, 7]. Активированный эндотелий, лейкоциты, мастоциты, макрофаги и фибробласты действуют как на внеклеточный матрикс, так и на паренхиматозные клетки и приводят к выработке ряда воспалительных медиаторов и метаболитов клеток, мембранных адгезивных молекул, протромботических рецепторов, факторов роста и хемотаксических агентов [16, 19, 20, 24].

Лизосомальные ферменты лейкоцитов в первую очередь воздействуют на коллагеновые волокна, которые становятся более толстыми и разделяются на отдельные нити, что приводит к утрате целостности каркаса вены [5, 7, 16, 19, 23]. Вовлечение же в патологический процесс клапанного аппарата происходит на более поздних стадиях [6, 9, 17, 22]. Существует два физических механизма несостоятельности венозных клапанов. Одна или обе створки становятся короче, отделяются от стенки вены, и в них иногда могут появляться отверстия. Другой механизм заключается в растяжении вены, при котором даже нормальные лепестки клапана не могут закрываться, как следует. Растяжение вены развивается либо из-за «размягчения» стенки вены под влиянием прогестерона, либо из-за недостаточной каркасной функции окружающих тканевых структур [15]. Поражение венозных клапанов играет одну из ведущих ролей в генезе варикозного расширения вен, и выявление рефлюкса обычно предшествует клиническому проявлению варикозной

болезни [6, 9, 17, 22]. В возрасте до 30 лет доля венозного рефлюкса возрастает до 26%, и варикозное расширение вен выявляется у 12% обследованных.

Таким образом, хронической венозной недостаточности присущи многие из основных признаков воспалительной реакции. Маркеры воспаления включают активацию нейтрофилов, моноцитов и мастоцитов, выделение различных адгезивных молекул на лейкоцитах и клетках эндотелия (LFA-1, VLA-4, ELAM-1, ICAM-1, VCAM-1) и протромботический фактор Виллебранда [7, 17, 20, 21]. Проведенный рядом авторов иммунохимический анализ стенки варикозной вены выявил три типа иммунокомпетентных клеток. Большинство из них представлено тканевыми макрофагами, несущими рецептор FCR1 [19]. В последние годы в эндотелиоцитах, макрофагах и гладкомышечных клетках обнаружен локус антигена тканевой совместимости II типа, который индуцирует в Т-клетках выработку γ , что способствует α -фактора некроза опухолей (TNF- α) и интерферона (IFN- γ) поддержанию хронической воспалительной реакции и приводит к постепенному замещению гладкомышечных клеток фиброзной тканью [16, 20, 23]. В стенке варикозной вены в несколько раз уменьшается концентрация тканевого активатора плазминогена, что приводит к снижению местной фибринолитической активности и возрастанию риска спонтанного тромбообразования с развитием острого варикотромбофлебита [8]. Воспалительный каскад при хронической венозной недостаточности, с одной стороны, является механизмом восстановления тканей, но при возникающей клапанной недостаточности он может способствовать дальнейшему воспалению, ведущему к варикозу, венозному застою и, в конечном итоге, к возникновению язв [3, 7]. Таким образом, развитие и прогрессирование варикозной болезни и ее осложнений, прежде всего, связаны с разнообразными изменениями, происходящими в стенке вены и ее клапанах.

Цель настоящего исследования - изучить патоморфологические особенности и ультраструктурные изменения стенки вены при варикозной болезни и ее осложнениях, а также оценить эффективность комплексного хирургического и медикаментозного лечения пациентов, страдающих хронической венозной недостаточностью.

Материал и методы исследования.

Исследование проводилось в период с 1999 по 2006 г.г. на базе отделений плановой и гнойно-септической хирургии УЗ «9-я городская клиническая больница» г. Минска в группе из 682 пациентов, которым проводились оперативные вмешательства по поводу варикозной болезни нижних конечностей и ее осложнений. Возраст пациентов колебался от 19 до 69 лет, 12,02 лет. Женщин было 418, мужчин - 264. \pm средний возраст составил 44,7

В проведенном исследовании мы использовали принятую в клинике трехстадийную классификацию хронических заболеваний вен нижних конечностей: I - стадия компенсации (соответствует C0-2 стадиям классификации CEAP, 1994 г.), II - стадия субкомпенсации (C2-3 CEAP), III - стадия декомпенсации (C4-6 CEAP).

В диагностике хронической венозной недостаточности использовали функциональные пробы (Троянова-Тренделленбурга, Вальсальвы, Пратта-1,2, Шейниса, Дельбе-Пертеса), ультразвуковое доплерографическое исследование и дуплексное ангиосканирование с цветным доплеровским картированием, определяющие проходимость поверхностных и глубоких вен, состоятельность их клапанного

аппарата и локализацию несостоятельных перфорантных вен. Всем пациентам перед операцией производили маркировку кожи 1% раствором бриллиантового зеленого в проекции варикозных и несостоятельных перфорантных вен в вертикальном положении. Удаленные во время операции подкожные вены фиксировали в 10% формалине и подвергали обязательному гистологическому исследованию с предварительным окрашиванием гематоксилином и эозином.

Результаты и обсуждение.

Распространенный тип варикоза в системе большой подкожной вены выявлен у 650 пациентов, варикоз в бассейне большой и малой подкожных вен - у 30, изолированный варикоз малой подкожной вены - у 1, латеральный тип варикозной болезни (*vena saphena anterior*) - у 1. Наибольшее количество пациентов - 621 (91,1%) - имели стадию субкомпенсации хронической венозной недостаточности; 43 (6,3%) - стадию декомпенсации; 18 (2,6%) - стадию компенсации. Варикозная болезнь нижних конечностей с рефлюксом по поверхностным и/или перфорантным венам отмечена у 506 пациентов (74,2%), рефлюкс по глубоким венам зарегистрирован у 71 человека (10,4%).

Хирургическое лечение. Всем пациентам выполнялась комбинированная флебэктомия, которая включала следующие операции: Троянова-Тренделленбурга (кроссэктомия), Бэбкока, Нарата, Караванова, Клаппа, Шеде-Кохера. Для ликвидации перфорантной недостаточности на голени проводилась надфасциальная диссекция по Коккету у 73 (10,7%) больных, перфорантный сброс одновременно на голени и бедре ликвидирован у 10 человек, при этом производилась диссекция от 2 до 7 перфорантов из групп Коккета, Додда, Бойда. У пациентов с выраженными трофическими расстройствами в области медиальной поверхности нижней и средней трети голени (экзема, язва, гиперпигментация кожи, индуративный целлюлит, липодермосклероз) выполнялась субфасциальная диссекция перфорантных вен: у 8 - операция Линтона, у 3 - операция Фельдера, у 1 - эндоскопическая [6], при этом удавалось лигировать от 5 до 10 несостоятельных перфорантов. Ушивание послеоперационных ран производилось путем наложения косметического интрадермального шва. При наличии ретикулярного варикоза и телеангиэктазий основной объем операции дополняли склерозированием вен по Топроверу или 1-2% раствором этоксисклерола. Назначали ношение эластических бинтов или чулок до 2 месяцев. Пациентам с трофическими язвами в комплекс лечения включали: пентоксифиллин, флеботоники, ФТЛ (накожная лазеро- и магнитотерапия), местно - мазевые и гидрогелевые препараты (левомеколь, мирамистин, куриозин и др.).

Морфологическое исследование выявило воспалительную инфильтрацию (лимфо-гистиоцитарную, нейтрофильную, круглоклеточную) стенки вены в 27 случаях, гиалиноз отмечен в 4 случаях. У 14 пациентов в просвете вены обнаружены тромботические массы смешанного характера, у 21 - организованные тромбы, у 6 - эритроцитарные тромбы. Деструкция венозной стенки имела место в 2 наблюдениях, выраженная атрофия мышечных волокон в 5. Вышеописанные патоморфологические изменения венозной стенки были характерны для пациентов с декомпенсированной стадией варикозной болезни, осложненной варикотромбофлебитом, липодермосклерозом и трофической язвой. Наиболее выраженные патоморфологические воспалительно-дегенеративные изменения венозной стенки наблюдались у пациентов с СЕАР 4-6 классов. Полученные данные согласуются с результатами исследования G.Schmid-Schonbein, в котором отмечено значительное

повышение количества мастоцитов и макрофагов в стенке вены и вокруг мелких артерий и посткапиллярных венул у пациентов с СЕАР 5 и 6 классов по сравнению с пациентами из группы сравнения [19]. Результаты собственного исследования и данные литературы показывают, что одним из важных факторов прогрессирования варикозной болезни нижних конечностей и развития трофических нарушений наряду с генетическими факторами является воспаление [3, 5, 19]. В настоящее время не существует достаточной информации о возможности влияния на генетический компонент развития варикозной болезни, поэтому представляется весьма перспективной медикаментозная коррекция, направленная на предупреждение и купирование воспаления при хронической венозной недостаточности [4, 9].

У пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей в стадии компенсации и субкомпенсации воспалительная инфильтрация варикозно трансформированной стенки вены отсутствовала или была слабовыраженной, в 330 случаях был отмечен неравномерный склероз стенки и сужение просвета вены, в 176 - неравномерное утолщение стенки вены. У данной категории больных флебосклероз имел характерную картину - идущие в различных направлениях пучки гладкомышечных волокон были разделены прослойками соединительной ткани. Лишь у 34 пациентов с варикозной болезнью, отнесенных к стадии компенсации, стенка удаленных венозных сосудов была обычного строения.

Медикаментозное лечение. Медикаментозная коррекция варикозной болезни до и после операции преследовала две цели: во-первых, быстрое и эффективное купирование симптомов хронической венозной недостаточности (боли, отеки, судороги) и тем самым улучшение качества жизни пациента, во-вторых, предупреждение возможных осложнений (трофическая язва, венозный тромбоз). По этой причине воздействие на патогенетические механизмы, лежащие в основе варикозной болезни, являлось главной целью комплексной и систематической фармакотерапии.

Появившееся в настоящее время новое поколение флеботоников из группы флавоноидов (γ -бензопироны) позволяет справиться с рядом механизмов, лежащих в основе варикозной болезни [11]. Многочисленными клиническими и экспериментальными исследованиями установлено, что применение флавоноидов позволяет значительно уменьшить в плазме крови уровень адгезивных эндотелиальных и интерстициальных молекул VCAM-1 и ICAM-1, что предотвращает взаимодействие эндотелия с лейкоцитами и прогрессирование варикозной болезни [4, 14]. Кроме того, флебопротективное действие флавоноидов заключается в препятствии повреждению венозной стенки и клапанов, уменьшении вертикального и горизонтального венозного рефлюкса, улучшении лимфатического дренажа и оксигенации ишемизированных тканей, что позволяет предотвратить или замедлить развитие осложнений варикозной болезни [11].

Наш собственный клинический опыт применения флеботонизирующих препаратов у 22 пациентов, оперированных по поводу варикозной болезни в стадии суб- и декомпенсации, согласуется с данными зарубежных исследований, подтверждающих способность флавоноидов купировать воспалительный процесс и отеки нижних конечностей в группе больных с СЕАР 2-4 классов [4]. После 2 месяцев лечения у всех пациентов была отмечена регрессия проявлений хронической венозной недостаточности: купирование или уменьшение болей, тяжести в ногах, вечерних отеков голеней, эпизодов ночных судорог.

Во всех случаях получены хорошие результаты. Эффективность оперативного вмешательства и медикаментозного флеботонизирующего лечения оценивали по ряду критериев: купирование отека и воспалительных процессов в зоне трофических нарушений - через 1 месяц; уменьшение субъективных признаков болезни (боль, парестезии, судороги и пр.) - через 3-4 недели; сокращение стационарного пребывания больных до 3-4 дней, полная реабилитация около 1 месяца.

Выводы.

1. В основе варикозной болезни лежат воспалительно-дегенеративные изменения венозной стенки и клапанов, обусловленные активацией лейкоцитов и их взаимодействием с эндотелием.
2. Лечение пациентов, страдающих варикозной болезнью, должно носить комплексный характер с обязательным назначением флеботоников, механизм действия которых оказывает влияние на различные звенья патогенеза хронической венозной недостаточности.
3. Современная флебология и флебохирургия должна обеспечивать не только радикальность вмешательства, но и хорошие эстетические результаты лечения, улучшать качество жизни пациентов. Внедрение в клиническую практику современной фармакотерапии хронической венозной недостаточности, а также малоинвазивной оперативной техники (эндоскопическая субфасциальная диссекция перфорантных вен, крио- и термофлебодеструкция, флебосклеротерапия) клеточно-тканевой терапии позволит сократить травматичность вмешательства, уменьшить риск послеоперационных осложнений, ускорить сроки реабилитации и достичь высокого эстетического эффекта операции.

Литература

1. Константинова, Г. А. Флебология / Г. А. Константинова. М.: Изд. дом Витар, 2000. 243 с.
2. Савельев, В. С. Флебология / В. С. Савельев. М.: Медицина, 2001. 664 с.
3. Agren, M.S., Eaglstein, W.H., Ferguson, M.W. et al. Causes and effects of the chronic inflammation venous leg ulcers // *Acta Derm. Venerol. Suppl.* 2000. Vol. 210. P. 3-17.
4. Bergan, J.J., Schmid-Schonbein, G.W., Takase, S. Therapeutic approach to chronic venous insufficiency and its complications: place of Daflon 500 mg // *Angiol.* 2001 (suppl. 1). P. 43-47.
5. Bigel, P., Taccoen, A. Morphology and vascularization of the varicose internal saphenous vein. Comparison with the normal structure // *J. Mal. Vasc.* 1996. Vol. 21 (suppl C). P. 249-252.
6. Bouchet, A. Morphologic anatomy of the valves of lower limbs // *Phlebol.* 1992. Vol. 45. № 3. P. 233-245.
7. Carpentier, P.H. Role of leukocytes in the pathogenesis of trophic venous disorders // *J. Mal. Vasc.* 1998. Vol. 23. P. 274-276.
8. Coleridge, Smith P.D. // *Microcirculation in venous disease.* Landes Bioscience, Austin, Texas, USA. 234 p.
9. Corcos, L., Procacci, T., Peruzzi, G. et al. Sapheno-femoral valves. Histopathological observations and diagnostic approach before surgery // *Dermatol. Surg.* 1996. Vol. 22. № 10. P. 873-880.
10. Endoscopic Technique for Subfascial Perforating Vein Interruption / Roy L. Tawes, L. Albert Wetter, George D. Hermann et al. // *J. Endovasc. Surg.* 1996. V. 3. P. 414-420.
11. Jantet, G. Chronic venous insufficiency: worldwide results of the RELIEF study. Reflux

- assessment and quality of life improvement with micronized Flavonoids // *Angiol.* 2002. Vol. 53. P. 245-256.
12. Jimenez Cossio, J.A. Epidemiology of chronic venous insufficiency. CD, 1995.
 13. Junger, M., Steins, A., Hahn, M., Hafner, H.M. Microcirculatory dysfunction in chronic venous insufficiency (CVI) // *Microcirculation.* 2000. Vol. 7. P. 3-12.
 14. Korthuis, R.J., Gute, D.C. Adhesion molecule expression in postischemic microvascular dysfunction: activity of a micronized flavonoid fraction // *J. Vasc. Res.* 1999. Vol. 36 (suppl. 1). P. 15-23.
 15. Krasinski, Z., Kotwicka, M., Oszkinis, G. et al. Investigations on the pathogenesis of primary varicose veins // *Wiad. Lek.* 1997. Vol. 50. № 10-12. P. 275-280.
 16. Lees, M., Taylor, D.J., Woolley, D.E. Mast cells proteinases activate precursor forms of collagenase and stromelysin, but not of gelatinases A and B // *Eur. J. Biochem.* 1994. Vol. 223. P. 171-177.
 17. Ono, T., Bergan, J.J., Schmid-Schonbein, G.W., Takase, S. Monocyte infiltration into venous valves // *J. Vasc. Surg.* 1998. Vol. 27. P. 158-166.
 18. Pirnat, L. Systematische untersuchungen des varikosen symptomkomplexes in der industrie // *Zbl. Phlebol.* 1967. Vol. 6. P. 265-275.
 19. Schmid-Schonbein, G.W. Inflammation and pathophysiology of chronic venous insufficiency // *Phlebolympology.* 2003. Vol. 39. P. 95-99.
 20. Signorelli, S.S., Malaponte, M.G., Di Pino, L. et al. Venous stasis causes release of interleukin 1 beta (IL-1 beta), interleukin 6 (IL-6) and tumor necrosis factor alpha (TNF alpha) by monocyte-macrophage // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2000. Vol. 22. P. 311-316.
 21. Takase, S., Schmid-Schonbein, G.W., Bergan, J.J. Leukocyte activation in patients with venous insufficiency // *J. Vasc. Surg.* 1999. Vol. 30. P. 148-156.
 22. Takashi, O., Bergan, J., Schmid-Schonbein, G. Leucocyte infiltration of venous valves // *Am. Venous Forum, Abstract.* 1997. № 6. P. 31.
 23. Travers, J.P., Brookes, C.E., 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. Vol. 11. № 2. P. 230-237.
 24. Yamada, T., Tomita, S., Mori, M. et al. Increased mast cell infiltration in varicose vein of the lower limbs: a possible role in the development of varices // *Surgery.* 1996. Vol. 119. P. 494-497.