

МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ: ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКИ

Черняго Т.Ю.*, Фомина В.С., Федык О.В., Яшкин М.Н.

ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им.Н.И. Пирогова», Москва

DOI: 10.25881/BPNMSC.2021.17.48.028

Резюме. Концепция эндотелиальной дисфункции как значимого компонента развития варикозного расширения вен нижних конечностей (ВРВНК) все больше привлекает внимание флебологов [1–3]. В данном обзоре представлены основные положения патогенеза варикозной болезни с оценкой динамики маркеров эндотелиальной дисфункции и показателей микроциркуляции, а также современные воззрения на выбор лечебной тактики.

Ключевые слова: Варикозное расширение вен нижних конечностей; сосудистый эндотелий; лазерная доплеровская флоуметрия; сулодексид.

Введение

По данным международного эпидемиологического исследования Vein Consult Program, включившего информацию о 91 545 пациентах, обратившихся к врачу общей практики и обследованных на наличие патологии венозного оттока в соответствии с клиническим классом по классификации CEAP, признаки заболевания вен наблюдались в 83,6% случаев [4]. Согласно различным статистическим данным в России различными проявлениями варикозной болезни вен нижних конечностей страдает более 35 млн. населения. В странах с развитой системой здравоохранения суммарные затраты на лечение хронических заболеваний вен (ХЗВ) составляют около 2% от общего бюджета здравоохранения [5].

Хроническая венозная недостаточность с позиции эндотелиальной дисфункции

Достигнуть максимальной эффективности в лечении варикозной болезни невозможно без понимания патогенетических процессов, происходящих на разных уровнях и при различных стадиях заболевания. Несмотря на множество различных гипотез, единого мнения об этиологии и патогенезе хронической венозной недостаточности, на сегодняшний день, нет. Исследователи солидарны в том, что клапанный рефлюкс и венозная гипертензия являются основными игроками в развитии варикозной болезни: невозможно отрицать наличие патологического вено-венозного рефлюкса, однако, несмотря на данный известный факт, продолжается дискуссия о том, является ли дисфункция клапана начальным со-

ASSESSMENT METHODS OF THE FUNCTIONAL STATE OF THE ENDOTHELIUM IN PATIENTS WITH VARICOSE VEINS OF THE LOWER EXTREMITIES: PERSPECTIVES OF TREATMENT

Chernyago T.Yu.*, Fomina V.S., Fedyk O.V., Yashkin M.N.

Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow

Abstract. The concept of endothelial dysfunction as a significant component of the development of varicose veins of the lower extremities is increasingly attracting the attention of phlebologists [1–3]. This review presents the main aspects of the pathogenesis of varicose veins with an assessment of the dynamics of markers of endothelial dysfunction and microcirculation indexes, as well as modern views on the choice of treatment methods.

Keywords: varicose veins, vascular endothelium, Laser-Doppler Flowmetry, glucuronyl glucosamine glycan sulfate.

бытием, запускающим венозное заболевание, или же это вторичное событие, происходящее уже после ремоделирования венозной стенки [6; 7].

При гистологическом изучении стенки варикозной вены выявлены разнообразные изменения: неравномерное утолщение интимы, фиброз интимы и адвентиции, атрофия или утолщение отдельных волокон коллагена и дезорганизация мышечных слоев, гипертрофия стенки вены с повышенным содержанием коллагена и нарушением упорядоченности гладкомышечных клеток и эластичных волокон [8]. Выраженные морфологические изменения в стенке вены при ВРВНК приводят к значительным нарушениям ее свойств и функций, поскольку страдают и опорные, и упругоэластические структуры.

Трудно отрицать, что воспалительные процессы, вызванные гемодинамическими изменениями, могут также играть значительную роль в этиопатогенезе ВРВНК. Основная гипотеза заключается в том, что сердечно-сосудистые заболевания, в частности варикозная болезнь, является следствием изменения в клеточных компонентах, компонентах внеклеточного матрикса с последующим изменением венозного тонуса [9]. Эти изменения с высокой долей вероятности связаны с воспалением и активацией эндотелия. Сосудистый эндотелий, по классическому определению, представляет собой однослойный пласт плоских клеток мезенхимного происхождения, выстилающий внутреннюю поверхность кровеносных и лимфатических сосудов, а также сердечных полостей. Сегодня эндотелий признан активным эндокринным органом, самым большим в организме человека. В течение

* e-mail: chernyago.t@yandex.ru

продолжительного времени эндотелий считался защитным слоем, мембраной между кровью и внутренними оболочками стенки сосуда. И только в конце XX века, после присуждения группе учёных в составе R. Furchgott, L.S. Ignarro, F. Murad в 1998 г. Нобелевской премии в области медицины за изучение роли оксида азота как сигнальной молекулы сердечно-сосудистой системы появилась возможность объяснить многие процессы регуляции сердечно-сосудистой системы в норме и при патологии [10]. Важнейшие функции эндотелия — поддержание гемоваскулярного гомеостаза, регуляция гемостаза, модуляция воспаления, регуляция сосудистого тонуса и проницаемости сосудов. Эндотелий секретирует митогены, участвует в ангиогенезе, балансе жидкости, обмене компонентов межклеточного матрикса [11]. Эндотелиальные клетки способны отслеживать минимальные изменения в окружающей их биомеханической среде, включая изменения напряжения сдвига (shear stress), растяжение сосудов или жесткость внеклеточного матрикса, влияние на поддержание целостности сосудов [12; 13]. Здоровый эндотелий обладает противовоспалительным действием, чувствительностью к изменению гемодинамических сил, а также способностью реагировать на данные изменения путем синтеза и высвобождения вазоактивных веществ, таких как оксид азота (NO) или простаглицин (PGI₂) [13]. Постоянно повышенное венозное давление связано с неадекватным ремоделированием венозной стенки, увеличением ее напряжения и последующим развитием варикозно расширенных, извилистых вен. Изменения в биомеханических силах, возникающие при ВРВНК, способствуют активации эндотелия, и неадекватной выработке активных форм кислорода и последующему ремоделированию венозной стенки. Известно, что одной из функций здорового эндотелия является регуляция венозного тонуса: эндотелий выделяет ряд вазоактивных веществ, ответственных за сужение или расслабление вены [12]. При дисбалансе этих веществ в условиях патологии данные процессы нарушаются, что приводит к общей релаксации варикозно трансформированной вены [9; 14; 15]. Таким образом, можно предположить, что феномен эндотелиальной дисфункции является ранним и ключевым событием в расширении вен, недостаточности венозных клапанов, т.е. в патофизиологии ВРВНК.

Более поздние стадии ВРВНК в соответствии с классификацией СЕАР ассоциированы с большим количеством нейтрофилов в периферической крови, что позволяет предположить, что обострение воспалительного процесса приводит к прогрессированию хронической венозной недостаточности [16].

Воспалительный каскад вторично приводит к прогрессированию клапанной недостаточности, повышению венозного давления, возникновению вено-венозного рефлюкса, что, в свою очередь поддерживает воспалительные реакции на венозном эндотелии [8]. Этот патологический цикл вызывает хроническое повреждение стенки вены, тем самым способствует прогрессированию заболевания.

Соответственно, воспалительные процессы — лейкоцит-эндотелиальные взаимодействия — вероятно запускаются в ответ на патологический венозный кровоток и, в совокупности с дисфункцией эндотелия играют важную роль в формировании варикозной болезни.

Гликокаликс

Перспективным направлением исследования патогенеза ВРВНК в настоящее время является изучение гликокаликса. Эндотелиальный гликокаликс (ЭГ) — клеточный слой, покрывающий поверхность эндотелия сосудов, состоящий из аминокликанов (гепарансульфат, хондроитинсульфат, гиалуронан), протеогликанов и гликопротеинов [17]. Нормальный гликокаликс обеспечивает механотрансдукцию напряжения сдвига в эндотелиальные клетки, селективную проницаемость для жидкостей и макромолекул, коагуляционный каскад, активацию фибринолиза и подавление адгезии тромбоцитов и лейкоцитов [18]. Соответственно, целостность ЭГ обуславливает нормальный сосудистый гемостаз и защиту стенки сосуда от повреждений. Нарушение целостности ЭГ приводит к нарушению проницаемости сосудов, усиливает адгезию лейкоцитов к эндотелиальным клеткам и, следовательно, способствует распространению воспаления и изменениям процессов механотрансдукции [19]. Поврежденный гликокаликс теряет барьерную функцию, увеличивая сосудистую проницаемость и способствует развитию тканевого отека. Экспериментально подтвержденные гипотезы свидетельствуют о непосредственной регуляции ЭГ фильтрационных процессов путем создания градиентов гидростатического и онкотического давлений [20].

Методы оценки функционального состояния эндотелия

В настоящее время происходит активный поиск маркеров патологической перестройки вен, по уровню которых оцениваются результаты фармакотерапии и ведется поиск новых лекарственных средств. Учитывая ключевую роль дисфункции эндотелия в патогенезе ВРВНК, выявление маркеров его повреждения представляется особенно актуальными.

Перспективными методами оценки выраженности эндотелиальной дисфункции являются лабораторная диагностика т.к., как уже было отмечено, при нарушении функции или структуры эндотелия резко меняется спектр выделяемых им биологически активных веществ. Эндотелий начинает секретировать агреганты, коагулянт, вазоконстрикторы, а с помощью данного метода возможно оценить содержание их в крови. Имеющиеся в настоящее время методы позволяют определить в крови практически любое известное вещество, образующееся в эндотелии, однако не все показатели имеют одинаковую диагностическую ценность, т.к. данные вещества могут образовываться не только в эндотелии (данные вещества не специфичны для эндотелия и могут образовываться и в других клетках).

Ряд авторов предлагает условную классификацию веществ эндотелиального происхождения по скорости их образования в эндотелии, а также по преимущественному направлению секреции:

1. Факторы, постоянно образующиеся в эндотелии и выделяющиеся из клеток в базолатеральном направлении или в кровь (NO, простаглицлин)
2. Факторы, накапливающиеся в эндотелии и выделяющиеся в него при стимуляции (фактор Виллебранда, Р-селектин, тканевой активатор плазминогена)
3. Факторы, синтез которых в нормальных условиях практически не происходит, однако резко увеличивается при активации эндотелия (эндотелин-1, ICAM-1, VCAM-1, Е-селектин, PAI-1). Эти факторы либо экспрессируются на эндотелиоцитах и частично выделяются в кровь (ICAM-1, VCAM-1, Е-селектин), либо преимущественно секретируются и поступают в кровь (эндотелин-1, PAI-1).
4. Факторы, синтезируемые и накапливающиеся в эндотелии (тканевой фактор, t-PA) либо являющиеся мембранными белками (рецепторами) эндотелия (тромбомодулин рецептор протеина С) [3].

Основываясь на данных международных и отечественных исследований, можно выделить ряд лабораторных показателей, способных потенциально рассматриваться в качестве маркеров венозного стаза, клеточного повреждения и патологической перестройки венозной стенки, такие как, оксид азота (NO), нитриты и нитраты, вазоактивные субстанции (эндотелин-1, простаглицлин), молекулы адгезии (ICAM-1, VCAM-1, ELAM-1 и другие), селектины (Е-, Р-, и L-селектин), факторы роста (TGF, FGF, VEGF), ЦЭК, воспалительные медиаторы (PAF, факторы некроза опухолей, интерлейкины 1 и 6, тромбосан А2), антигены воспалительных клеток CD11b, CD26L, LFA-1, VLA-4 и другие [21]. Также рассматриваются такие показатели как эндотелин-1 и число циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК). В норме гибель и попадание в кровеносное русло эндотелиальных клеток происходит в определенном «физиологическом» количестве. По данным литературы, нормативными значениями числа ЦЭК в венозной крови являются $0-4 \times 10^4$ клеток в мл крови [22].

В клинической практике существует также ряд инструментальных методов оценки функциональной активности эндотелия: ультразвуковая доплерография, высокочастотная ультразвуковая доплерография, лазерная доплеровская флоуметрия, окклюзионная плетизмография, прижизненная флуоресцентная видеомикроскопия, транскутанная оксиметрия, ортогональная поляризационная спектральная микроскопия (Cytoscan), метод тетраполярной реографии, фотоплетизмография, метод микролимфографии, транскутанное определение напряжения кислорода, компьютерная капилляроскопия и другие.

Рассмотрим более подробно наиболее информативные методы оценки функциональной активности

эндотелия в венозной системе. Метод флуоресцентной видеомикроскопии основан на получении изображения капилляров сосочкового слоя дермы исследуемой анатомической области с увеличением от 180 до 750 раз. Исследуя область медиальной лодыжки у пациентов с ХЗВ по мере прогрессирования клинического класса заболевания наблюдается уменьшение плотности капилляров, снижение числа сосудов с нормальной морфологией параллельно увеличению количества расширенных, удлинённых, извитых и гломерулярных сосудов в сравнении с пациентами без ХЗВ. Также расширенные, извитые сосуды обнаруживаются в большом количестве (до 85–90%) по краям трофической язвы и зоны белой атрофии кожи. Пациенты с ХЗВ по сравнению со здоровыми имеют меньшую капиллярную плотность и большее число аномальных сосудов даже в области визуально здоровой кожи.

Транскутанная оксиметрия позволяет при помощи специального электрода Кларка неинвазивно измерить напряжение (давление) кислорода (tcpO_2) в различных областях тела человека в режиме реального времени. Обеспечивая неинвазивное получение точных количественных сведений об оксигенации и кровоснабжении тканей, метод служит ценным диагностическим инструментом. У пациентов с ХЗВ по мере прогрессирования трофических нарушений отмечается прогрессивное уменьшение показателя с достижением минимальных значений на краю венозной язвы и белой атрофии, что соответствует количеству функционирующих капилляров [23].

Ортогональная поляризационная спектральная микроскопия и боковая темнопольная микроскопия, представляют собой неинвазивные методики, позволяющие получить качественные, контрастные изображения микроциркуляторного русла у живого человека. Обе методики работают на схожем принципе, в основе которого лежит освещение исследуемой области зеленым светом. Соответственно, обе методики позволяют оценивать и капилляры, и вены. При изучении морфологии микроциркуляторного русла в области медиальной лодыжки у здоровых и пациентов с ХЗВ клинических классов С1–С6 методом ортогональной поляризационной спектральной микроскопии было выявлено прогрессирующее снижение функциональной плотности капилляров параллельно с увеличением диаметра кожного сосочка, капиллярной петли, толщины самого капилляра, а также повышение числа сосудов с атипичной морфологией [24].

Метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) является, на наш взгляд, наиболее информативным при оценке состояния венозного эндотелия. Данный метод позволяет объективно судить о степени микроциркуляторных нарушений при различных заболеваниях, в том числе при ХЗВ. Он получил широкое развитие благодаря циклу работ, выполненных в период 1977–1985 гг. несколькими исследовательскими коллективами. Первый коммерческий прибор, реализующий принципы метода

ЛДФ, был создан шведской группой исследователей: G.E. Nilsson, T. Tenland and P.A. Oberg [25]. Название метода «Лазерная доплеровская флоуметрия» отражает содержание этого способа диагностики. Для диагностики применяется зондирование ткани лазерным излучением; обработка отраженного от ткани излучения основана на выделении из зарегистрированного сигнала доплеровского сдвига частоты отраженного сигнала, пропорционального скорости движения эритроцитов; в ходе проводимых исследований обеспечивается регистрация изменения потока крови в микроциркуляторном русле — флоуметрия [26].

В отличие от ультразвуковых методов диагностики, основанных на эффекте Доплера, при применении более коротковолнового зондирующего лазерного излучения, возможно получить отраженный сигнал наибольшей амплитуды от отдельных эритроцитов из более тонкого слоя, около 1 мм. Амплитуда отраженного сигнала формируется в результате отражения излучения от ансамбля эритроцитов, движущихся с разными скоростями и поразному количественно распределенных в артериолах, капиллярах, венах и артериоло-веноулярных анастомозах. Поэтому в методе ЛДФ применяется алгоритм усреднения, который позволяет получить средний доплеровский сдвиг частоты по всей совокупности эритроцитов, попадающих в зондируемую область. В результате такого усреднения методом ЛДФ оценивается изменение потока эритроцитов.

Нарушение микроциркуляции кожи нижних конечностей выявляется у пациентов ВРВНК уже на первых стадиях заболевания. Эти нарушения могут включать в себя: снижение количества капилляров и изменение их морфологии, повышение проницаемости капилляров, снижение содержания кислорода (tcrO_2) в коже нижних конечностей [27].

Основными параметрами оценки в случае рассматриваемых пациентов с ВРВНК являются:

- постоянная составляющая M — это средняя перфузия в микроциркуляторном русле за определенный промежуток времени исследований или за выбранный временной интервал анализа ЛДФ-граммы; определяется скоростью движения эритроцитов и их суммарной концентрацией в зондируемом объеме тканей, зависящей от количества функционирующих капилляров и функционального гематокрита, который, в свою очередь, определяется реологическими свойствами крови.
- переменная составляющая ЛДФ-сигнала $\delta\text{ПМ}(t)$ обусловлена факторами, влияющими на постоянство потока крови в микроциркуляторном русле, то есть связана с обстоятельствами, изменяющими величину скорости $V_{\text{ср}}$ и концентрацию $N_{\text{эр}}$ эритроцитов.

В переменной составляющей $\delta\text{ПМ}(t)$ содержится ценная информация о модуляции кровотока. Ее расшифровка, анализ и интерпретация позволяет диагностировать состояние сосудистого тонуса и механизмов

регуляции кровотоком в микроциркуляторном русле. Если постоянная составляющая ЛДФ-сигнала M характеризует величину перфузии, то $\delta\text{ПМ}(t)$ — механизмы контроля за перфузией [26]. Таким образом, метод ЛДФ позволяет объективно судить о степени микроциркуляторных нарушений при ВРВНК — позволяет оценивать региональные изменения кровотока, рассчитать индекс микроциркуляции или перфузии у данной группы пациентов.

Виды расстройств микроциркуляторного русла, в настоящее время, можно разделить на пять последовательно развивающихся форм: гиперемическая, спастическая, застойная — характерны для ХЗВ класса С2 по СЕАР, спастикоатоническая — класс С3, стагическая — классы С4, С5, С6 [28].

Перспективы лечебной тактики

Основным методом лечения ВРВНК, согласно рекомендациям Министерства здравоохранения РФ, на сегодняшний день является хирургическое вмешательство. Цель операции — устранение симптомов заболевания, предотвращение прогрессирования варикозной трансформации подкожных вен, нарушения венозного оттока за счет устранения рефлюкса крови, удаление патологической венозной емкости, а также устранение косметического дефекта, вызванного заболеванием. Ведущими хирургическими методами для устранения патологического рефлюкса на сегодняшний день являются методы термооблитерации [29]. Эндовенозная лазерная облитерация, радиочастотная абляция сопряжены с меньшей частотой осложнений и побочных эффектов по сравнению с открытыми вмешательствами [30]. Фармакотерапия используется в лечении ВРВНК с целью купирования симптомов заболевания. Назначение флеботропных препаратов приводит к достоверному улучшению субъективных симптомов: судороги, ощущение тяжести, распирающая усталость, нивелирование отека нижних конечностей. Кроме того, флеботоники способны блокировать «лейкоцитарную агрессию» на уровне эндотелия венозной стенки путем ингибирования активации лейкоцитов и замедления скорости венозного рефлюкса [31].

Задачей флеботропных препаратов в лечении ВРВНК является нормализация процессов фильтрации и реабсорбции жидкости на уровне микроциркуляторного русла, а также активизация лимфатического дренажа. Они обладают антигипоксическим действием на эндотелий венозной стенки, подавляют адгезию лейкоцитов, способствуют повышению тонуса вен. На уровне капиллярно-венулярных флелотропных препаратов уменьшают проницаемость стенок, подавляют лейкоцитарную адгезию, увеличивают подвижность эритроцитов, увеличивают количество функционирующих лимфатических капилляров. На молекулярном уровне — подавляют активность свободных радикалов, эластазы и гиалуронидазы, предотвращая повреждение здоровых клеток, а также обладают

эндотелиопротективным действием в условиях гипоксии и реоксигенации [32; 33]. Флеботоники также увеличивают венозную сократимость и повышают венозный тонус у лиц с риском прогрессирования варикозного расширения вен [34]. Предоставлены данные о том, что веноактивные препараты снижают концентрацию плазменных маркеров воспаления (TNF α и другие цитокины), активацию эндотелия (ICAM, VCAM), гипертрофию сосудов и ангиогенез (VEGF), а также высвобождение протеаз, участвующих в разрушении внеклеточного матрикса и ремоделирование венозной ткани.

Отдельного внимания заслуживает сулодексид, который является специфическим гликозаминогликаном (GAG), состоящим из фракции гепарина (80%) со сродством к антитромбину III и фракции дерматансульфата (20%) со сродством к кофактору гепарина II. Сулодексид проявляет антитромботическую активность, одновременно усиливая антипротеазную активность антитромбина III и гепарин-кофактора II [35]. Клинические исследования продемонстрировали эффективность сулодексида в лечении или профилактике сосудистых заболеваний, связанных с повышенным риском тромбообразования, таких как окклюзионные заболевания периферических артерий [36], постинфарктный кардиосклероз [37], рецидивирующий тромбоз глубоких вен [38] и посттромботический синдром [39]. Также были отмечены антиагрегантная [40] и противовоспалительная [41] активности сулодексида, а также его значительный защитный эффект на гликокаликсный слой [42]. Это говорит о том, что использование сулодексида пациентам у пациентов с ХЗВ может влиять на патогенез заболевания, не только когда оно связано с предшествующим тромбозом глубоких вен (вторичное венозное заболевание или посттромботический синдром), но также и в случае первичного венозного заболевания [43; 44]. Результаты ряда исследований показывают, что использования сулодексида у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, а именно ХЗВ значительно улучшает качество жизни пациентов, клиническую картину и симптомы заболевания по сравнению с группами, не получавшими данную терапию [45; 46]. Сулодексид способен противодействовать нескольким патогенетическим процессам, улучшать функцию вен и симптомы сердечно-сосудистых заболеваний, а также ускорять заживление венозных язв [47]. Веноактивные препараты и сулодексид на сегодняшний день, рекомендованы в международных руководствах по лечению ХЗВ для облегчения симптомов при классах заболевания с C0 до C6 по CEAP [48; 49], а также в клинических рекомендациях общества сосудистой хирургии и Американского венозного форума [50].

Заключение

Эндотелиальная дисфункция является ранним и ключевым событием в патогенезе ВРВНК. Перспективным направлением является совершенствование и расширение возможностей лабораторных и инструмен-

тальных методов оценки состояния венозного эндотелия с целью углубленного изучения их роли в патогенезе ВРВНК. Дальнейший опыт и клинические исследования веноактивных препаратов предоставят дополнительные клинические данные для оценки эффективности этих методов лечения у пациентов с ХЗВ. Тем не менее, на сегодняшний день комплексное лечение пациентов с ВРВНК — комбинация ЭВЛО с назначением дополнительной фармакотерапии в послеоперационном периоде — представляется наиболее рациональным подходом в лечении пациентов с данной патологией.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов (The authors declare no conflict of interest).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М., Гудымович В.Г. Дисфункция и повреждение эндотелия (патофизиология, диагностика, клинические проявления и лечение). — М.: Лика, 2015. [Shevchenko YUL, Stojko YUM, Gudymovich VG. Disfunkciya i povrezhdenie endoteliya (patofiziologiya, diagnostika, klinicheskie proyavleniya i lechenie). M.: Lika; 2015. (In Russ).]
2. Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М., Гудымович В.Г., Черняго Т.Ю. Эндотелиальный гликокаликс в обеспечении функции сердечно-сосудистой системы //Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. — 2020. — Т.15. — №1. — С.107–112. [Shevchenko YUL, Stojko YUM, Gudymovich VG, et al. Endotelial'nyj glikokaliks v obespechenii funkcii serdechno-sosudistoj sistemy. Vestnik Nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo Centra im. NI Pirogova. 2020; 15(1): 107–112. (In Russ).]
3. Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М., Гудымович В.Г., Черняго Т.Ю. Гликокаликс — определяющий фактор в развитии эндотелиальной венозной дисфункции и возможности ее коррекции //Ангиология и сосудистая хирургия. — 2020. — Т.26. — №4. — С.71–76. [Shevchenko YUL, Stojko YUM, Gudymovich VG, et al. Glikokaliks — opredelyayushchij faktor v razvitii endotelial'noj venoznoj disfunkcii i vozmozhnosti ee korrekcii. Angiologiya i sosudistaya hirurgiya. 2020; 26(4): 71–76. (In Russ).]
4. Rabe E, Guex JJ, Puskas A, et al. Epidemiology of chronic venous disorders in geographically diverse populations: results from the Vein Consult Program. *Int Angiol.* 2012 Apr; 31(2): 105–15.
5. Davies AH. The Seriousness of Chronic Venous Disease: A Review of Real-World Evidence. *Adv Ther.* 2019 Mar; 36(1): 5–12. doi: 10.1007/s12325-019-0881-7.
6. Clarke GH, Vasdekis SN, Hobbs JT, et al. Venous wall function in the pathogenesis of varicose veins. *Surgery.* 1992 Apr; 111(4): 402–8.
7. Kirsch D, Dienes HP, Kühle R, et al. Changes in the extracellular matrix of the vein wall—the cause of primary varicosis? *Vasa.* 2000 Aug; 29(3): 173–7. doi: 10.1024/0301-1526.29.3.173.
8. Bergan JJ, Schmid-Schönbein GW, Smith PD, et al. Chronic venous disease. *N Engl J Med.* 2006 Aug 3; 355(5): 488–98. doi: 10.1056/NEJMra055289.
9. Lim CS, Davies AH. Pathogenesis of primary varicose veins. *Br J Surg.* 2009 Nov; 96(11): 1231–42. doi: 10.1002/bjs.6798.
10. Furchgott RF. Endothelium-derived relaxing factor: discovery, early studies, and identification as nitric oxide. *Biosci Rep.* 1999 Aug; 19(4): 235–51. doi: 10.1023/a:1020537506008.
11. Мартынов А.И., Аветяк Н.Г., Акатова Е.В. и др. Эндотелиальная дисфункция и методы её определения // Российский кардиологический журнал. — 2005. — Т.54. — №4. — С.94–98. [Martynov AI, Avetyak NG, Akatova EV, et al. Endotelial'naya disfunkciya i metody eyo opredeleniya. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2005; 54(4): 94–98. (In Russ).]
12. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003 Feb 1; 23(2): 168–75. doi: 10.1161/01.atv.0000051384.43104.fc.
13. Sznitko PE, Wang CH, Weisel RD, et al. New markers of inflammation and endothelial cell activation: Part I. *Circulation.* 2003 Oct 21; 108(16): 1917–23. doi: 10.1161/01.CIR.0000089190.95415.9F.

14. Somers P, Knaapen M. The histopathology of varicose vein disease. *Angiology*. 2006 Oct-Nov; 57(5): 546–55. doi: 10.1177/0003319706293115.
15. Raffetto JD, Khalil RA. Mechanisms of varicose vein formation: valve dysfunction and wall dilation. *Phlebology*. 2008; 23(2): 85–98. doi: 10.1258/phleb.2007.007027.
16. Ligi D, Mosti G, Croce L, et al. Chronic venous disease. Part I: Inflammatory biomarkers in wound healing. *Biochim Biophys Acta*. 2016 Oct; 1862(10): 1964–74. doi: 10.1016/j.bbdis.2016.07.018.
17. Reitsma S, Slaaf DW, Vink H, et al. The endothelial glycocalyx: composition, functions, and visualization. *Pflugers Arch*. 2007 Jun; 454(3): 345–59. doi: 10.1007/s00424-007-0212-8.
18. Frati-Munari AC. Importancia médica del glucocáliz endotelial. [Medical significance of endothelial glycocalyx] *Arch Cardiol Mex*. 2013 Oct-Dec; 83(4): 303–12. doi: 10.1016/j.acmx.2013.04.015.
19. Tarbell JM, Cancel LM. The glycocalyx and its significance in human medicine. *J Intern Med*. 2016 Jul; 280(1): 97–113. doi: 10.1042/GS20060170.
20. Sansilvestri-Morel P, Fioretti F, Rupin A, et al. Comparison of extracellular matrix in skin and saphenous veins from patients with varicose veins: does the skin reflect venous matrix changes? *Clin Sci (Lond)*. 2007 Feb; 112(4): 229–39. doi: 10.1042/GS20060170.
21. Bevilacqua MP. Endothelial-leukocyte adhesion molecules. *Annu Rev Immunol*. 1993; 11: 767–804. doi: 10.1146/annurev.iy.11.040193.004003.
22. Петрищев Н.Н., Беркевич О.А., Власов Т.Д., и др. Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиальных клеток в крови //Клиническая лабораторная диагностика. — 2001. — №1. — С. 50–52. [Petrishev NN, Berkevich OA, Vlasov TD, et al. Diagnosticheskaya tsennost' opredeleniya deskvamirovannyh endotelial'nyh kletok v krvi. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2001; 1: 50–52. (In Russ).]
23. Jünger M, Steins A, Hahn M, et al. Microcirculatory dysfunction in chronic venous insufficiency (CVI). *Microcirculation*. 2000; 7(6 Pt 2): S3–12.
24. Virgini-Magalhães CE, Porto CL, Fernandes FF, et al. Use of microcirculatory parameters to evaluate chronic venous insufficiency. *J Vasc Surg*. 2006 May; 43(5): 1037–44. doi: 10.1016/j.jvs.2005.12.065.
25. Oberg PA, Tenland T, Nilsson GE. Laser-Doppler flowmetry—a non-invasive and continuous method for blood flow evaluation in microvascular studies. *Acta Med Scand Suppl*. 1984; 687: 17–24. doi: 10.1111/j.0954-6820.1984.tb08735.x.
26. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови / Под ред. Крупаткина А.И., Сидорова В.В. — М.: Медицина, 2005. [Lazernaya dopplerovskaya floumetriya mikrotsirkulyacii krovi. Krupatkin AI, Sidorov VV, editors. M.: Medicina; 2005 (In Russ).]
27. Ghauri AS, Nyamekye IK. Leg ulceration: the importance of treating the underlying pathophysiology. *Phlebology*. 2010 Oct; 25(1): 42–51. doi: 10.1258/phleb.2010.010s07.
28. Козлов В.И., Азизов Г.А., Гурова О.А., Литвин Ф.Б. В кн.: Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке состояния и расстройств микроциркуляции крови. — М.: Российский университет дружбы народов ГИЦ лазерной медицины, 2012. — С. 32. [Kozlov VI, Azizov GA, Gurova OA, Litvin FB. In: Lazernaya dopplerovskaya floumetriya v ocenke sostoyaniya i rasstrojstv mikrotsirkulyacii krovi. Moscow: Rossijskij universitet družby narodov GNC lazernoj mediciny; 2012. p.32. (In Russ).]
29. Стойко Ю.М., Кириенко А.И., Затевахин И.И. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен //Флебология. — 2018. — Т.12. — №3. — С. 146–240. [Stojko YUM, Kirienco AI, Zatevahin II, et al. Rossijskie klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu hronicheskikh zabolovaniy ven. *Flebologiya*. 2018; 12(3): 146–240. (In Russ).]
30. Gloviczki P, Dalsing MC, Eklof B, Lurie F, Wakefield TW, editors. Handbook of venous and lymphatic disorders: guidelines of the American Venous forum. Boca Raton: CRC Press; 2017.
31. Takase S, Pascarella L, Lerond L, et al. Venous hypertension, inflammation and valve remodeling. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2004 Nov; 28(5): 484–93. doi: 10.1016/j.ejvs.2004.05.012.
32. Bergan JJ, Pascarella L, Schmid-Schönbein GW. Pathogenesis of primary chronic venous disease: Insights from animal models of venous hypertension. *J Vasc Surg*. 2008 Jan; 47(1): 183–92. doi: 10.1016/j.jvs.2007.09.028.
33. Das Graças C de Souza M, Cyrino FZ, de Carvalho JJ, et al. Protective Effects of Micronized Purified Flavonoid Fraction (MPFF) as a Novel Experimental Model of Chronic Venous Hypertension. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2018 May; 55(5): 694–702. doi: 10.1016/j.ejvs.2018.02.009.
34. Ibegbuna V, Nicolaidis AN, Sowade O, et al. Venous elasticity after treatment with Daflon 500 mg. *Angiology*. 1997 Jan; 48(1): 45–9. doi: 10.1177/000331979704800108.
35. Coccheri S, Mannello F. Development and use of sulodexide in vascular diseases: implications for treatment. *Drug Des Devel Ther*. 2013 Dec 24; 8: 49–65. doi: 10.2147/DDDT.S6762.
36. Coccheri S, Scondotto G, Agnelli G, et al. Sulodexide in the treatment of intermittent claudication. Results of a randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled study. *Eur Heart J*. 2002 Jul; 23(13): 1057–65. doi: 10.1053/euhj.2001.3033.
37. Condorelli M, Chiariello M, Dagianti A, et al. IPO-V2: a prospective, multicenter, randomized, comparative clinical investigation of the effects of sulodexide in preventing cardiovascular accidents in the first year after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1994 Jan; 23(1): 27–34. doi: 10.1016/0735-1097(94)90498-7.
38. Cirujeda JL, Granado PC. A study on the safety, efficacy, and efficiency of sulodexide compared with acenocoumarol in secondary prophylaxis in patients with deep venous thrombosis. *Angiology*. 2006 Jan-Feb; 57(1): 53–64. doi: 10.1177/000331970605700108.
39. Luzzi R, Belcaro G, Dugall M, et al. The efficacy of sulodexide in the prevention of postthrombotic syndrome. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2014 Sep; 20(6): 594–9. doi: 10.1177/1076029614533143.
40. Adiguzel C, Iqbal O, Hoppensteadt D, et al. Comparative anticoagulant and platelet modulatory effects of enoxaparin and sulodexide. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2009 Oct; 15(5): 501–11. doi: 10.1177/1076029609338711.
41. Mannello F, Ligi D, Raffetto JD. Glycosaminoglycan sulodexide modulates inflammatory pathways in chronic venous disease. *Int Angiol*. 2014 Jun; 33(3): 236–42.
42. 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 Dec; 53(12): 2646–55. doi: 10.1007/s00125-010-1910-x.
43. Saviano M, Maletti 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. doi: 10.1185/03007999309111538.
44. Coccheri S, Scondotto G, Agnelli G, et al. Randomised, double blind, multicentre, placebo controlled study of sulodexide in the treatment of venous leg ulcers. *Thromb Haemost*. 2002 Jun; 87(6): 947–52.
45. 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 Sep; 33(9): 1536–49. doi: 10.1007/s12325-016-0359-9.
46. Илюхин Е.А. Анализ результатов применения пероральной формы сулодексида в рамках наблюдательного исследования ALLEGRO // Флебология. — 2020. — Т.14. — №2. — С.304–310 [Ilyuhin EA. Analiz rezul'tatov primeneniya peroral'noj formy sulodeksida v ramkah nablyudatel'nogo issledovaniya ALLEGRO. *Flebologiya*. 2020; 14(2): 304–310. (In Russ).]
47. Munari ACF, Cervera LFF. Inflammation, metalloproteinases, chronic venous disease and sulodexide. *J Cardiovasc Dis Diagn*. 2015; 3(203): 2. doi: 10.4172/2329-9517.1000203.
48. Lee BB, Nicolaidis AN, Myers K, et al. Venous hemodynamic changes in lower limb venous disease: the UIP consensus according to scientific evidence. *Int Angiol*. 2016 Jun; 35(3): 236–352.
49. 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 Apr; 33(2): 87–208.
50. 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 May; 53(5): 2S–48S. doi: 10.1016/j.jvs.2011.01.079.