

И.А. Золотухин^{1,2}, О.Я. Порембская^{3,4}, М.А. Сметанина^{2,5}, А.В. Сажин¹,
М.Л. Филипенко^{2,5}, А.И. Кириенко¹

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова,
Москва, Российская Федерация

² Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск, Российская Федерация

³ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴ Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова,
Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁵ Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Российская Федерация

Варикозная болезнь: на пороге открытия причины?

Варикозная болезнь нижних конечностей — одно из самых распространенных заболеваний сосудистой системы человека. Этиология и патогенез болезни служат предметом активного изучения во всем мире и до настоящего времени полностью не установлены. В статье проведен анализ литературных сведений и представлены результаты собственных исследований авторов. Лежащие в основе варикозной трансформации подкожных вен процессы, которые можно объединить термином «веноспецифическое воспаление», включают каскад реакций, которые запускаются при наличии генетической предрасположенности к заболеванию и включают адгезию лейкоцитов к эндотелию, их миграцию в венозную стенку и окружающие ткани с экспрессией ряда молекул, стимулирующих перестройку гладкомышечного слоя с развитием ремоделирования венозной стенки. Комплексная оценка эпидемиологических данных о распространенности заболевания и факторах риска, генетических находок, результатов изучения молекулярно-клеточных взаимодействий, результатов наблюдений за пациентами после различных хирургических вмешательств позволила авторам сделать вывод об обратимости патологических изменений в венозной стенке при варикозной болезни в определенных условиях. Более того, основываясь на ряде экспериментальных данных о подавлении «веноспецифического воспаления» при использовании фармакологических агентов и собственных клинических наблюдениях, авторы впервые в мировой литературе делают предположение о возможности ликвидации варикозной трансформации вен фармакологическим путем.

Ключевые слова: варикозная болезнь, этиология, патогенез, генетика.

(Для цитирования: Золотухин И.А., Порембская О.Я., Сметанина М.А., Сажин А.В., Филипенко М.Л., Кириенко А.И. Варикозная болезнь: на пороге открытия причины? *Вестник РАМН*. 2020;75(1):36–45. doi: 10.15690/vramn1213)

Актуальность

Одним из наиболее знакомых для любого человека — от исследователя-медика до простого обывателя — заболеваний является варикозная болезнь нижних конечностей. Она поражает поверхностные вены ног,

которые расширяются, а их стенка трансформируется с развитием хорошо видимых узлов (рис. 1). Широкая осведомленность лиц из самых разных профессиональных и социальных слоев общества о существовании такой проблемы связана не только с характерной клинической картиной: признаки заболевания очень легко

I.A. Zolotukhin^{1,2}, O.Ya. Porembskaya^{3,4}, M.A. Smetanina^{2,5}, A.V. Sazhin¹, M.L. Filipenko^{2,5}, A.I. Kirienko¹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

² Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russian Federation

³ Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine SB RAS, Novosibirsk, Russian Federation

⁴ Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russian Federation

⁵ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation

Varicose Veins: On the Verge of Discovering the Cause?

Varicose veins of the lower limbs are one of the most common and wide-spread pathology all around the world. What triggers the specific changes in a vein wall still remains unclear as well as what happens in the layers of the vein wall after the disease starts. The aim of the article is to analyze published data and results of researches on epidemiology, genetics, cellular and molecular mechanisms underlying varicose veins pathogenesis. It is now commonly accepted that vein wall changes in patients with varicose veins result from vein-specific inflammation. This process includes leukocytes adhesion to venous endothelium with their subsequent migration into the vein wall and surrounding tissues. Activated leukocytes express a number of molecules that lead to vein wall remodeling and dilation. Comprehensive assessment of the epidemiological data on the prevalence of varicose veins and risk factors, of the findings from genetic studies, of data on molecular-cell interactions as well as results of various surgical interventions in patients with varicose veins, shows that remodeling is a reversible process that can be stopped and reversed by different stimuli including some chemical substances. For the first time in the literature, the authors assume that varicose veins can be successfully cured pharmacologically with no surgical interventions needed.

Keywords: varicose veins, etiology, pathogenesis, genetics.

(For citation: Zolotukhin IA, Porembskaya OYa, Smetanina MA, Sazhin AV, Filipenko ML, Kirienko AI. Varicose Veins: On the Verge of Discovering the Cause? *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2020;75(1):36–45. doi: 10.15690/vramn1213)



Рис. 1. Варикозное расширение вен у пациентки 32 лет с варикозной болезнью. Типичный вариант клинической картины (собственные наблюдения)

увидеть в самых обычных бытовых ситуациях. Другой причиной служит огромное число носителей заболевания. Оно настолько велико, что едва ли не в каждой семье можно найти хотя бы одного человека, страдающего варикозной болезнью нижних конечностей. Во взрослой популяции, согласно данным эпидемиологических исследований, проведенных в разных регионах мира, варикозную болезнь можно обнаружить у 25–30% населения [1, 2].

На первый взгляд, варикозная болезнь нижних конечностей — не слишком опасное, не угрожающее жизни патологическое состояние. В силу этого оно находится на периферии внимания хирургов, в чью компетенцию входит его лечение. Высококвалифицированные хирурги порой считают едва ли не ниже своего достоинства заниматься удалением варикозно измененных вен, передоверяя эти операции молодым коллегам для того, чтобы они «набили руку». К сожалению, за последние 15–20 лет эта ситуация в хорошо оснащенных, активных хирургических стационарах страны изменилась мало. Воспитанные на таком отношении к варикозной болезни нижних конечностей молодые хирурги, став затем опытными специалистами и/или решив посвятить определенную часть своего времени научной работе, переносят впитанный со времен ординатуры скепсис и на научные исследования. В результате, многие коллеги полагают, что ничего нового и важного в этой области не обнаружить, да оно и не нужно, ведь все уже давно изучено и эффективные методы лечения найдены.

Так ли это на самом деле? И хорошо ли помнят хирурги, что случилось за последние 20–25 лет с ведением пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки? Это заболевание настолько прочно ассоциировалось еще не так давно именно с хирургией. Операции при язве служили своего рода лакмусовой бумагой, проявлявшей лучшие качества хирургов. Сегодня же память о доминировании хирургии осталась лишь на страницах старых монографий. Исследователи из разных уголков мира нашли гораздо менее травматичные и более эффективные средства лечения язвенной болезни, оставив хирургам лишь тяжелые осложнения этого заболевания.

Зачем нам понадобилась здесь такая аналогия? С каждым годом становится все более очевидным, что похожая судьба может ожидать и еще одно хирургическое заболевание — варикозную болезнь. За последние 20 лет профессиональное сообщество накопило значительный массив данных, всесторонний анализ которого позволяет нам высказать такой прогноз.

Целью данной работы служит анализ и обсуждение собственных и литературных данных о причинах и механизмах развития варикозной болезни нижних конечностей.

Нехирургическое устранение варикозного расширения вен — цель осуществимая

Предваряя само обсуждение, мы решили отойти от классической формы, когда выводы, проистекающие из анализа, формулируются в конце, в заключении. Мы представим сначала выводы, а затем цепь рассуждений, лежащую в их основе.

1. Первичная варикозная трансформация поверхностных вен развивается в результате ремоделирования их стенки.
2. В основе ремоделирования стенки вены лежит комплекс молекулярных процессов, определяемых генетической предрасположенностью.
3. Ремоделирование стенки вены имеет обратимый характер, расширенная и измененная вена может вернуться к своему первоначальному («здоровому») состоянию.
4. Возвращения стенки вены к нормальному состоянию, вероятно, можно добиться нехирургическим путем, другими словами — с помощью лекарственных средств.

Самым важным выводом можно назвать последний, поскольку если с помощью исследователей удастся реализовать на практике нехирургическое устранение варикозного расширения вен, то это станет огромным шагом вперед для всей медицинской науки.

Эпидемиология варикозной болезни нижних конечностей

Следует сказать, что именно эпидемиологические данные послужили отправной точкой наших рассуждений. Распространенность варикозной болезни нижних конечностей среди взрослых, по данным различных исследований, составляет 2–56% у мужчин и 1–60% среди женщин [1]. Уже столь заметный разброс заставляет задуматься о том, что есть индивидуумы с большим, а есть — с меньшим риском развития заболевания. Поскольку эпидемиологические исследования, опубликованные

к настоящему моменту, были проведены в различных этнических группах, естественным выглядит заключение о наличии генетических особенностей некоторых популяций, обуславливающих более высокую заболеваемость. У африканцев варикозная болезнь очень редка — 5–6% [3, 4]. Еще ниже ее распространенность в Новой Гвинее [5]. На островах Тихого океана распространенность заболевания также низка [6]. В странах с преимущественно арабским населением заболевание обнаруживается уже у 11,5%, а в Европе доля больных среди взрослого населения достигает 50–60% [2, 7]. Очевидно, что повышенному риску варикозной болезни подвергаются европеоиды.

Удивительно, но факт: многие годы распространенность варикозной болезни в России, большая часть населения которой относится как раз к европейской группе, оставалась неизученной. Отечественные исследователи, рассуждая о важности проблемы в нашей стране, просто экстраполировали опубликованные за рубежом данные на российскую популяцию. Пробел удалось восполнить всего несколько лет назад, когда было реализовано эпидемиологическое исследование, ставшее первым в России и третьим в мире, проведенным в общей популяции [8]. Частота выявления варикозной болезни в возрастной группе 18 лет и старше составила 29%. Это соответствует мировым данным о преимущественном поражении лиц европейского происхождения, из которых приблизительно каждый третий или четвертый имеет признаки заболевания [2].

Отмечается сходная распространенность варикозной болезни нижних конечностей у женщин и мужчин — 27,5 и 31,5% соответственно. Мнение о том, что женщины более подвержены заболеванию (в соотношении 4:1 к мужчинам) [2], не нашло подтверждения в российских данных. Следует подчеркнуть, что преимущественное выявление заболевания у женщин всегда служило основой для аргументации важной роли женских половых гормонов в развитии заболевания. В то же время эпидемиологические исследования, которые подтверждают «женскую теорию», были проведены среди лиц, обратившихся за медицинской помощью, что служит причиной систематической ошибки. Поскольку мужчины обращаются к врачу по поводу варикозной болезни гораздо реже, чем женщины, последние доминируют среди пациентов клиник. Отсутствие зависимости варикозной болезни нижних конечностей от пола было продемонстрировано еще в одном исследовании, носившем так же, как и российское, поперечный характер [9]. Вместе с тем этот аспект проблемы требует дальнейшего изучения, поскольку еще одно исследование общей популяции выявило более высокую распространенность ВБНК среди женщин [10].

Одним из результатов эпидемиологической оценки ситуации в российской популяции стал анализ потенциальных факторов риска развития заболевания. Была обнаружена связь с возрастом (относительный риск 1,02; $p < 0,05$), менопаузой у женщин (относительный риск 2,0; $p < 0,05$). Но, пожалуй, самым важным стало подтверждение факта генетической предрасположенности. Относительный риск у лиц с семейным анамнезом варикозной болезни составил 1,6 ($p < 0,01$).

Патогенез и клиническая картина варикозной болезни нижних конечностей

Семейная предрасположенность к заболеванию хорошо известна. Еще в 1994 г. обследование 137 семей группой французских врачей показало, что это заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования. Риск раз-

вития составил 90%, если оба родителя имели заболевание, 25–62% — если был болен один родитель, и 20% — когда у родителей не было варикозной болезни [11]. Важность наследственного фактора была продемонстрирована и в других эпидемиологических исследованиях [12, 13].

Итак, если болезнь имеет наследственный характер, то логичным будет поиск того, что наследует носитель заболевания от своих родителей. Последнее десятилетие отмечено началом активных исследований генетики варикозной болезни нижних конечностей, среди которых работы российских ученых занимают заметное место.

В некоторых популяциях с развитием варикозной болезни нижних конечностей может быть ассоциирован полиморфизм гена *FOXC2* (forkhead box C2). Мутации в этом гене устойчиво связаны с нарушением развития клапанов поверхностных и глубоких вен [14]. *FOXC2* детерминирует процессы ангио- и лимфангиогенеза в постнатальном периоде. Он также контролирует действия других генов, в том числе гена артериального маркера *Dll4*, лиганда для фактора Notch [15]. Взаимодействие *Dll4* и Notch высвобождает внутриклеточный домен Notch, который проникает в ядро клетки и активирует экспрессию гена транскрипционного фактора *Hey2*. Индукция пути *Dll4*-Notch-*Hey2* служит пролиферативным сигналом для гладкомышечных клеток. В стенке варикозно трансформированных вен продукция *FOXC2* и маркеров *Dll4*-Notch и *Hey2* увеличена [15]. В ряде исследований было показано, что существуют разные гаплотипы данного гена (совокупность аллелей в локусах одной хромосомы), некоторые из них повышают риск развития варикозной болезни нижних конечностей. К наиболее частым относят rs7189489, C-rs4633732, T-rs34221221, C-rs1035550, C-rs34152738, T-rs12711457 [16]. В одних исследованиях прослеживается связь варикозной болезни нижних конечностей с аллелем rs34221221 C, в других — с аллелем rs34221221 T [16]. Второй вариант различается по частоте выявления у жителей Индии (45%), Китая (38–40%), Японии (29–30%), Европы и России (54–66%) [14, 16–19].

Набор полиморфных вариантов генов, действительно, неодинаков в различных популяциях. О таких различиях, например, свидетельствует сравнение биобанка данных Великобритании и образцов генетического материала 709 этнических русских. Ассоциация полиморфизмов rs11121615, rs6712038, rs507666, rs966562, rs7111987, rs6062618 и rs6905288, которая была валидирована для Великобритании, оказалась малозначимой для России [20]. В когорте русских пациентов только аллель rs11121615 показал различия при оценке его роли в развитии варикозной болезни нижних конечностей. Важным в понимании роли данных аллелей является их локализация рядом с генами, вовлеченными в развитие сосудистой стенки, ее ремоделирование и регуляция воспалительных реакций [20].

Наглядной оказывается и разница в значении полиморфного варианта rs1800562 (p.C282Y) гена гемохроматоза (*HFE*) в развитии заболевания у россиян и у европейцев. Исследование P. Zamboni показало высокий риск развития трофических язв у носителей варианта p.C282Y [21]. У россиян же полиморфный вариант *HFE* rs1800562 (p.C282Y) оказался ассоциирован с развитием варикозной болезни, но связь его с развитием венозных трофических язв не была подтверждена [22].

Кроме генетических, значимую роль в развитии заболевания играют факторы внешней среды. Они также во многом определяют различия заболеваемости в популяциях. Показательна заболеваемость у чернокожего населения США, которая в несколько раз превышает

показатели заболеваемости у представителей той же популяции, проживающих в Африке [1]. Одним из возможных объяснений различий при воздействии разных внешних факторов является наличие нескольких тканеспецифичных промоторов у одного гена. Именно они по-разному отвечают на внешние сигналы. Примером служат два варианта кислотного фактора роста фибробластов (aFGF). Этот фактор участвует в регуляции пролиферации, дифференцировки клеток и их миграции, контролирует экспрессию компонентов внеклеточного матрикса и матриксных металлопротеиназ [23]. Было показано повышение aFGF в варикозно измененных венах, а также в венах при развитии в них тромбоза [24]. Однако изучение мРНК гена данного фактора показало, что существует две изоформы aFGF. Именно второй вариант aFGFv2 (ответствующий альтернативному сплайсинговому варианту) повышается исключительно при тромбозе [24].

В основе различных вариантов течения болезни могут также лежать мутации в единственном промоторе, в результате чего меняется количество экспрессируемого продукта. Так, например, делеция ATTG в гене *NFKB1* ассоциирована с низкой активностью его промотора, в результате которой меняется экспрессия продукта гена-мишени этого транскрипционного фактора — *MCP-1* (белка хемоаттрактанта моноцитов 1), привлекающего моноциты к зоне воспаления [25, 26]. Один из аллельных вариантов *MCP-1* — rs1024611 G — повышает риск развития варикозной болезни [27].

Важное влияние на активность генов оказывают эпигенетические воздействия [28]. К ним относят наследуемые и обратимые изменения, которые меняют экспрессию генов и стабильность генома. Эпигенетические процессы также находятся как под влиянием факторов окружающей среды, так и под контролем внутренних стимулов [29]. Одним из примеров эпигенетических процессов является метилирование ДНК (присоединение метильной группы к цитозину без изменения нуклеотидной последовательности ДНК). Гипо- или гиперметилирование может быть причиной как инактивации, так и аутоактивации генов. Если процесс затрагивает гены-супрессоры, то следствием становится активация подавляемых им в норме процессов. Гипометилированию при варикозной болезни нижних конечностей подвержены, например, гены *ADCY3*, *DPEP2*, *HRC* и *PLXNB1*. Гипометилирование гена *WISP2* индуцирует его активность, что в свою очередь потенцирует TGF-β. Итогом оказывается ремоделирование межклеточного матрикса [28].

Оценку дифференциальной экспрессии генов нередко используют как этап в изучении молекулярных основ варикозной болезни нижних конечностей. Наиболее часто исследуют кандидатные гены, т.е. только гены предположительно участников процесса [30]. Цель таких работ — определение количества мРНК и содержания белкового продукта [30], но результатом зачастую оказывается лишь подтверждение факта каких-либо происходящих в венах молекулярных и клеточных событий. Сделать выводы о том, являются ли эти события генетически предопределенными и неизбежно индуцируют трансформацию венозной стенки, или сами возникают как следствие предсуществующих патологических процессов, не всегда возможно [28]. Вместе с тем понимание причин изменений венозной стенки и установление роли тех или иных молекулярных механизмов необходимо и для клинической практики, и для определения путей дальнейшего научного поиска.

Например, хирурги всегда полагали (и находили подтверждение этому в гистологических исследованиях операционного материала), что стенка пораженной вены изменена необратимо, ее мышечный слой дезорганизован с полной потерей сократительной способности, и единственным разумным выходом остается удаление этого сегмента сосуда. Действительно, давно известно, что одним из неотъемлемых звеньев патогенеза варикозной болезни нижних конечностей является изменение структуры мышечного слоя венозной стенки. Происходит переключение фенотипа гладкомышечных клеток с сократительного на секреторный и их пролиферация. Как и многие другие процессы в венозной стенке, это событие имеет как молекулярные, так и генетические причины. Среди них гиперэкспрессия антиапоптотического гена *BCL2*, что вызывает изменение баланса между индукторами и ингибиторами апоптоза [30–32]. Секрета *BCL2* может усиливаться при гипоксии стенки вены из-за ее перерастяжения и сдавления *vasa vasorum* [31, 33]. Очевидно, что в такой ситуации изменение секреции *BCL2* носит вторичный характер, поскольку индуцируется уже запущенными процессами в венозной стенке. Гипоксия также провоцирует секрецию фактора HIF-1α, контролирующего TGF-β и VEGF — участников процесса ремоделирования [34]. Среди генетических причин — зависимость фенотипической трансформации гладкомышечных клеток от подавления экспрессии генов *NELIN* и *SM22α* (*TAGLN*) — маркеров ранней дифференцировки гладкомышечных клеток [35]. Генетические процессы, вместе с тем, также могут исходно являться причиной трансформации стенки, а могут инициироваться сигнальными факторами, возникающими в ответ на ее локальное повреждение. Нет однозначных данных о причинно-следственных связях факторов, определяющих перестройку фенотипа гладкомышечных клеток.

Об этапности и последовательности происходящих в венозной стенке трансформаций свидетельствуют изменения ее тканевого и клеточного компонентов. Недавно были опубликованы, казалось бы, неожиданные результаты анализа гистологической структуры пораженной венозной стенки [36]. В 65% случаев представленные для гистологического изучения образцы варикозных вен демонстрировали нормальную структуру гладкомышечных клеток, что, однако, сочеталось с выраженными изменениями коллагеновых волокон. Мышечные волокна в таких венах сохраняли естественное продольное и поперечное расположение, типичную толщину и структурированность. Не отмечалось свойственного варикозным венам разобщения гладкомышечных клеток коллагеновыми пучками, несмотря на уже произошедшую смену типа коллагена и его перераспределение. В 20% случаев вокруг гладкомышечных клеток сохранялись эластичные волокна [36]. Другими словами, значительная часть вен сохраняла важнейшие признаки, характерные для здорового сосуда! Более того, это касалось именно мышечного слоя, необратимой трансформацией которого специалисты до сих пор и аргументировали невозможность возвращения вены к исходному состоянию.

Вероятно, эти данные можно было бы считать ошибочными, или просто объяснить нарушениями при отборе образцов для исследования, если бы уже не были получены данные, которые также подтверждают способность расширенной, патологически измененной вены вернуться к своим нормальным морфологическим параметрам, т.е. фактически выздороветь!

Эти данные получены при оценке результатов гемодинамических операций, основанных на отличающихся от традиционных, долгое время доминировавших взглядов на то, как именно развивается болезнь. Принято считать, что вначале развивается рефлюкс крови в стволах магистральных подкожных вен (большой или малой), они расширяются, а затем происходит и расширение с варикозной трансформацией их притоков. Этот взгляд на патогенез признает первопричиной изменений стволовой рефлюкс, а основой лечения — хирургическое устранение причины (удаление или облитерация стволов). Но постепенное накопление данных ультразвуковых исследований, которые проводили пациентам разного возраста и в разные периоды их жизни, позволило предположить, что заболевание начинает развиваться совсем не так, как было принято считать, т.е. на самом деле первично изменяются именно притоки. Они расширяются, что приводит к локальным изменениям градиента давления, что уже затем вызывает развитие стволового рефлюкса.

Значимой для подтверждения этих наблюдений стала работа S. Chastanet и P. Pittaluga [37]. Авторы изучили возможные варианты сочетаний рефлюкса в большой подкожной вене с варикозной трансформацией ее притоков у 1724 больных. Они установили, что у 622 пациентов магистральные вены оказались состоятельными, хотя варикозная трансформация притоков была очевидной. Подобная картина была особенно характерна для пациентов молодого возраста. Наблюдение за пациентами продемонстрировало постепенное с годами вовлечение магистральных вен в развитие заболевания. Через пять лет у 75,8% больных, а при наблюдении до 13 лет — у 94% пациентов возникал рефлюкс в магистральной вене [38, 39]. Таким образом, было показано, что прогрессирование заболевания носит центростремительный характер, а первопричиной его служит не стволовой рефлюкс, а первичная узловатая трансформация притоков.

Итак, первыми изменяются притоки. В основе патологического процесса лежит уже рассмотренная выше генетическая предрасположенность, которая реализуется по-разному, в том числе и в результате эпигенетического наследования. Стенка вен у пациента начинает изменяться, а первыми страдают притоки, потому что они, в отличие от стволов, лежащих в межфасциальном пространстве, не имеют внешнего каркаса, замедляющего их расширение.

Лечение варикозной болезни нижних конечностей: устранение варикозного расширения притоков

Для элиминации рефлюкса в магистральных подкожных венах применяют два вида операций — CHIVA и ASVAL. Впервые о подобных операциях заговорил С. Franceschi в 1988 г., положив начало так называемой гемодинамической хирургии при варикозной болезни нижних конечностей, известной в мире под аббревиатурой CHIVA (от Conservative Hemodynamic Insufficiency Venous Ambulatory) [40]. Неудивительно, что именно этот исследователь стал автором принципиально нового подхода, ведь именно ему принадлежат первые работы по ультразвуковому исследованию венозной системы. Опыт, накопленный им благодаря диагностическим манипуляциям, и позволил предположить, что необязательно удалять вену. Суть метода заключается в том, чтобы прекратить поступление крови из глубоких вен в проксимальные отделы магистральных поверхностных вен, сохранив их таким образом, чтобы кровь из них дренировалась в дистальном направлении через состоятельные перфорантные

вены в глубокую венозную систему [41]. Для этого проводится фрагментация вены с пересечением магистральной подкожной вены в двух местах: у несостоятельного соустья с глубокими венами и ниже дренирующей ствол перфорантной вены (re-entry). Затем разобщают соединения ствола с варикозно трансформированными притоками, которые могут быть удалены. Магистральный ствол, таким образом, сохраняют, он продолжает дренировать кровь из поверхностных тканей, теперь уже через перфорантную вену, а не через соустье, а его диаметр сокращается. Сравнение операции CHIVA со стриппингом (от stripping — удаление) большой подкожной вены демонстрирует значительные клинические преимущества веносохраняющего подхода [42]. Происходит снижение риска рецидива варикозной болезни на сроках наблюдения за пациентами от 3 до 10 лет (относительный риск 0,63; 95% доверительный интервал 0,51–0,78). CHIVA, кроме того, менее травматична, что проявляется меньшей выраженностью послеоперационных гематом, более низкой частотой повреждения нервных структур [42]. CHIVA обладает преимуществами и по сравнению с компрессионной терапией в лечении трофических язв, позволяя значимо снизить частоту их рецидива (9 против 38%) [42, 43]. В результате использования CHIVA можно добиться значительного сокращения калибра сосуда, который приобретает все внешние признаки нормальной вены, за исключением направления кровотока по ней.

Другой метод — ASVAL (Ablation Selective Des Varices Sous Anesthésie Locale) — позволяет не только нормализовать морфологические параметры вены, но и восстановить нормальное направление кровотока по ней. Метод предполагает просто удаление варикозно измененных притоков, которые служат источником рефлюкса, поскольку в силу своего расширения создают зоны относительно пониженного давления с развитием направленного дистально градиента давления [41, 44]. Таким образом, ствол магистральной вены просто не подвергается хирургическому воздействию. Его оставляют в расчете на восстановление функции. И это происходит! Диаметр большой подкожной вены существенно уменьшается после удаления притоков. Уже через месяц можно наблюдать устойчивое сокращение калибра большой подкожной вены, которая продолжает сужаться в течение года после операции. В исследовании российских авторов было показано, что исходный — $0,84 \pm 0,2$ см — диаметр большой подкожной вены у сафено-фemorального соустья в течение первого месяца после операции сокращается в среднем до $0,75 \pm 0,18$ см, а в средней трети бедра — с $0,61 \pm 0,13$ до $0,5 \pm 0,09$ см ($p < 0,0001$) [45]. Через год после операции эта разница еще более усиливается: $0,67 \pm 0,18$ и $0,43 \pm 0,11$ см соответственно. Стойкое исчезновение рефлюкса также происходит у большинства больных сразу после операции. Ствол сохраняет нормальные параметры в течение нескольких лет наблюдения (рис. 2). Через 6 мес, 1, 2, 3 и 4 года наблюдения рефлюкс отсутствует у 69,6; 69,2; 68,7; 68,0 и 66,3% пациентов соответственно [46]. Между тем самым важным фактом, с клинической точки зрения, является исчезновение симптомов варикозной болезни, что также носит стойкий характер. В течение сроков наблюдения, при которых сохранялась состоятельность большой подкожной вены, отсутствовали и венозные симптомы у 84,2; 84,2; 83,4; 81,4 и 78,0% оперированных пациентов [46].

Безусловно, обратимость изменений в подкожных венах зависит от выраженности уже произошедшей под влиянием гемодинамических воздействий трансформа-

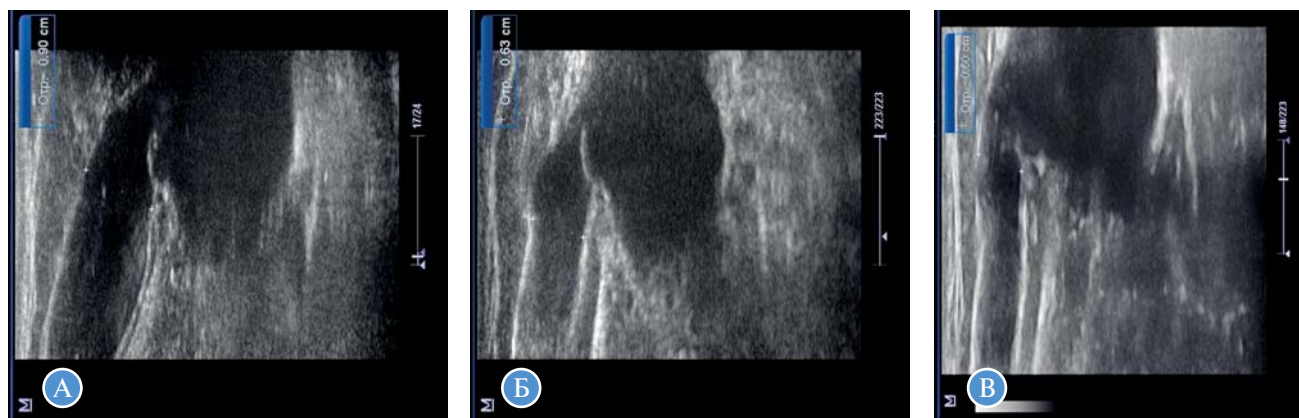


Рис. 2. Изменения диаметра большой подкожной вены (1) у места слияния ее с бедренной (2) у пациентки до и после операции (собственные наблюдения)

Примечание. А — до удаления варикозно расширенных притоков, $d = 0,9$ см; Б — через 1 год после удаления варикозно расширенных притоков, $d = 0,63$ см; В — через 5 лет после удаления притоков, $d = 0,6$ см.

ции венозной стенки. Факторами, ассоциированными с благоприятным исходом операции ASVAL и с обратимостью изменений, служат небольшой диаметр магистральной вены (не более 0,8 см), низкий клинический класс заболевания (С2), малое количество сегментов с рефлюксом (не ниже средней трети бедра) [45, 47, 48].

Таким образом, хирургам удалось показать, что патологически измененная вена, расширенная и с рефлюксом, в считанные недели может вернуться к своему прежнему, здоровому, состоянию после того, как в ней просто изменят условия гемодинамики. То же самое происходит в необратимо трансформированных притоках, если в них физическим путем изменить кровоток. На рис. 3 представлен результат вмешательства у пациента с варикозной болезнью спустя 4 мес. Огромные венозные узлы регрессировали и частично исчезли просто после того, как пациенту выполнили лигирование вен в нескольких местах. Если это возможно, значит, все изменения, которые ранее произошли в вене (ремоделирование венозной стенки), обратимы?

Роль веноспецифического воспаления в развитии варикозной болезни нижних конечностей

В основе деградации межклеточного матрикса — ключевого фактора в развитии варикозной болезни нижних конечностей — лежат процессы фрагментации и ремоделирования. Они обусловлены повышением актив-

ности ферментов трипсазы II (TPSB2), лизил-оксидазы (LOXL1), а также различных классов матриксных металлопротеиназ (ММР) и их ингибиторов (TIMP1 и TIMP2). Эти ферментные системы изучены в большей степени на уровне белков [30]. Но есть также работы, посвященные изучению генов, ответственных за данные процессы. Мутация в гене *CASZ1* связана с ремоделированием сосудистой стенки при варикозной болезни. Продукт этого гена, являясь транскрипционным фактором, в свою очередь регулирует активность другого гена — *EGFL7* — в эндотелиальных клетках [49]. Кроме участия в миграции, пролиферации и адгезии клеток, он является негативным регулятором эластогенеза. Считается, что изменения, к которым приводит нарушение активности данных генов, могут инициировать механочувствительные сигналы, влияющие на поведение межклеточного матрикса и на цитоскелет [20, 50]. Например, в промоторной области гена *MFAP5* (микрофибрилассоциированного белка 5), компонента внеклеточного матрикса, при варикозной болезни нижних конечностей может происходить гипометилирование двух CpG локусов [28]. Показано, что уровень метилирования этих локусов имеет обратную корреляцию с транскрипционной активностью данного гена.

Растяжение стенки активирует ферментный комплекс NADPH-оксидазу на мембранах эндотелиальных и гладкомышечных клеток, а также факторы транскрипции, ин-

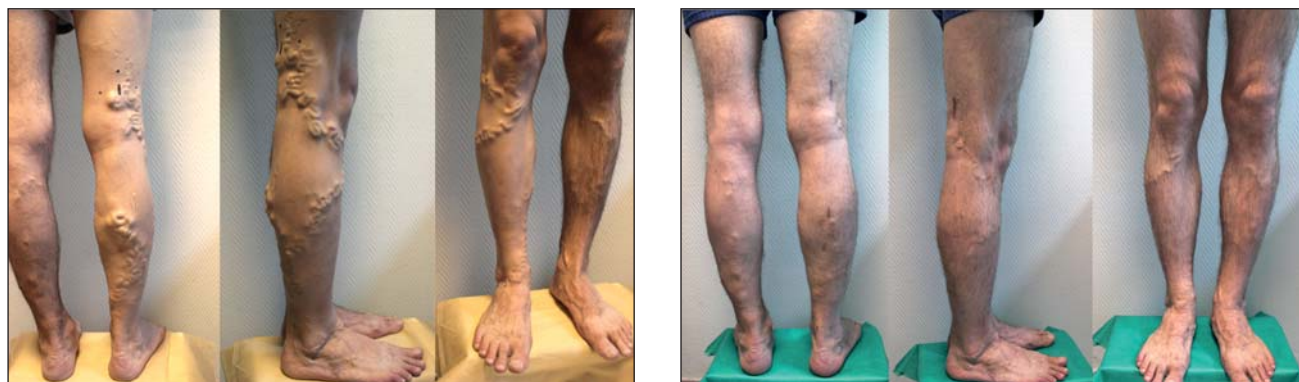


Рис. 3. Регресс варикозной трансформации подкожных вен у пациента 30 лет с варикозной болезнью спустя 4 мес после перевязки вен в нескольких местах, без удаления пораженных сосудов (собственные наблюдения)

Примечание. Обращает внимание существенное сокращение калибра вен, полное исчезновение клинических признаков заболевания в некоторых сегментах нижних конечностей.

дуцируемые гипоксией стенки [15]. Механосенсорные составляющие венозной стенки (межклеточные контакты, сайты адгезии, ионные каналы, интегринны) запускают механизмы, активирующие ряд внутриклеточных путей передачи сигнала, таких как PI3K/AKT и MARK/ERK [15, 51, 52]. В результате запускается работа ключевых транскрипционных факторов — AP-1, HIF-1 α , HIF-2 α , NF- κ B [51, 53]. Эти факторы способны индуцировать десятки генов, в том числе гены MMP и их тканевых ингибиторов TIMP, ответственных за деградацию межклеточного матрикса. Индуцируется также MCP-1 (белок хемоаттрактант моноцитов 1), выполняющий множество функций, в том числе стимуляцию пролиферации гладкомышечных клеток. Повреждение эндотелия венозной стенки приводит к секреции им факторов роста (тромбоцитарного PDGF и фибробластов aFGF). Среди их разнообразных эффектов — переключение фенотипа гладкомышечных клеток с сократительного на секреторный. Еще одним значимым механизмом трансформации мышечных волокон является угнетение функции эндотелиальной синтазы азота (eNOS) в условиях изменившегося касательного напряжения. Продукт ее синтеза — оксид азота (NO) — является естественным ингибитором пролиферации гладкомышечных клеток [15, 51].

Структурная перестройка межклеточного матрикса усугубляется воздействием провоспалительных факторов. Об этом свидетельствуют результаты эксперимента *in vitro*, в котором культивирование неизменной венозной стенки в присутствии одного из наиболее значимых воспалительных цитокинов TGF- β приводит к повышению экспрессии генов *MMP9*, *MMP12*, *TIMP1* и *TIMP2* [54].

В результате всех описанных молекулярных процессов в мышечном слое венозной стенки утрачивается поперечная и продольная ориентированность волокон, наблюдается их разобщение [36]. Происходит деградация межклеточного матрикса, перестройка соединительной ткани, разнонаправленные процессы синтеза коллагена I, III и IV типов, их перераспределение в слоях стенки [36].

В качестве одной из причин развития варикозной болезни нижних конечностей обсуждают веноспецифическое воспаление — хронический процесс, провоцируемый экспрессией ростовых факторов и провоспалительных цитокинов, обладающих множеством функций. Была показана возможная ассоциация заболевания с нуклеотидными мутациями в генах цитокинов, способных к аутоактивации. Нуклеотидные мутации были обнаружены в генах, кодирующих синтез сигнальных молекул MCP-1, эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF) и его рецепторов KDR (VEGFR2) и FLT1 (VEGFR1) [20]. Изменения происходят и в генах, кодирующих молекулы адгезии ICAM-1, VCAM-1, E- и P-селектины, а также провоспалительные цитокины [20, 55].

Причиной запуска веноспецифического воспаления может быть, в том числе, повышение экспрессии провоспалительных цитокинов в ответ на изменяющуюся гемодинамику и гипоксию эндотелия. Перерастяжение вены, кумуляция свободных радикалов, вызванная активацией NADPH оксидазы и скоплением в окружающих тканях железа из разрушенного гемоглобина, приводят к провокации воспалительного ответа [56]. При этом он оказывается локальным, о чем свидетельствует уравнивание концентраций цитокинов в системном кровотоке и в крови из варикозных вен. Обнаружены высокие уровни провоспалительных цитокинов IL6, IL8 и MCP-1 в крови из варикозных вен, расположенных у лодыжки. Концентрация этих цитокинов значимо превышала таковую

в крови из кубитальной вены [57]. Интересно, что уровень IL6 повышался также в группе контроля, т.е. у пациентов, не страдавших варикозной болезнью нижних конечностей, однако не достигал столь же высоких концентраций. Возможным объяснением является участие данного цитокина в репаративных процессах эндотелия, причиной которых является ответ на высокое венозное давление в дистальных отделах венозной системы [57]. Примечательно, что в работе оценивали еще 7 интерлейкинов (IL1a, IL1b, IL2, IL4, IL6, IL8, IL10), VEGF, TNF α , IFN γ , ни для одного из которых не продемонстрировано повышения уровня. Вместе с тем в ряде других работ отмечается повышение концентраций этих молекул. Возможно, это обусловлено различиями в методологиях исследований. Но среди наиболее вероятных объяснений — включение в исследование пациентов с разными клиническими классами заболевания. Противоречия по результатам проведенных исследований касаются, в том числе, таких цитокинов, как IL2, IL4, TNF α , IFN γ [57–59]. Некоторые из них могут отражать степень повреждения стенки вены, поэтому их концентрации увеличиваются по мере прогрессирования заболевания. Так, в одной из работ было показано повышение 14 цитокинов в крови из варикозных вен по сравнению с кровью из поверхностных вен предплечья [58].

Подтверждением роли веноспецифического воспаления в развитии заболевания служит также установленный факт снижения уровня провоспалительных цитокинов после гемодинамических операций. Такой эффект наблюдается, например, после операции CHIVA для цитокинов/хемокинов EGF, PDGF, RANTES [58]. Их значимое снижение не просто ниже дооперационных концентраций, но до показателей, соответствующих таковым у здоровых пациентов, было продемонстрировано на фоне нормализации гемодинамических параметров и восстановления ламинарного кровотока в большой подкожной вене. Рецидив варикозной болезни с повторным ухудшением гемодинамических параметров, который может еще не иметь клинических проявлений либо сопровождается минимально выраженными симптомами, также сопряжен с повышением уровней EGF, PDGF, RANTES [58].

Потенциальные возможности фармакотерапии

Если, как показывают данные клинических и фундаментальных исследований, мы можем простым хирургическим действием запустить процесс, обратный патологическому ремоделированию венозной стенки, то можно предположить, что должны быть (существовать уже или быть открытыми в будущем) фармакологические агенты, которые помогут добиться такого же эффекта. Недавно были опубликованы результаты исследований, где продемонстрирована возможность снижения концентрации провоспалительных цитокинов в венозной стенке лекарственными средствами [52].

Одним из таких средств оказалась ацетилсалициловая кислота в дозировке 300 мг в день [60]. В работе авторы использовали противовоспалительный эффект препарата, который уже ранее показал свою эффективность при трофических язвах голени в исследовании, проведенном тем же научным коллективом. В основу настоящей работы лег тот факт, что все компоненты венозной стенки (эндотелий, гладкомышечные клетки, фибробласты) при варикозной болезни секретируют провоспалительные цитокины, среди которых MCP-1, IL8, RANTES, IP-10, MIP-1. Прием ацетилсалициловой кислоты, как ожидалось, должен был подавить секрецию цитокинов, снизив выраженность воспаления в стенке вены. Назначение

препарата за 15 дней до операции действительно привело к снижению мРНК данных цитокинов в стенке вены. Это снижение, однако, не достигло статистической значимости. По мнению авторов, причина недостаточно выраженного эффекта крылась в низкой дозировке препарата либо малой продолжительности его приема, а дальнейшее изучение эффектов ацетилсалициловой кислоты, вполне вероятно, подтвердит ее действие на составляющие веноспецифического воспаления.

В другом исследовании, носившем экспериментальный характер, воздействовали на одного из ключевых участников запуска деградации компонентов венозной стенки — активатор протеина-1 (AP-1), повышающегося при венозной гипертензии. Среди прочих факторов, которые находятся под его контролем, — МСР-1. Напомним, что один из аллелей гена *МСП-1* ассоциирован с развитием варикозной болезни нижних конечностей у этнических русских [27]. Этот хемокин, чья основная функция заключается в привлечении моноцитов к зоне повреждения и усилении пролиферации гладкомышечных клеток, повышении активности MMP-2, весьма вероятно, служит важным звеном механизма деградации компонентов венозной стенки и ее ремоделирования. Исследователи использовали в эксперименте статины, известные своим плейотропным эффектом, одним из которых является подавление HMG-CoA редуктазы и блокирование AP-1. Конечной целью являлось угнетение индуцированного гипертензией ремоделирования венозной стенки.

В эксперименте на мышах с перевязкой ушной вены удалось предотвратить повышение AP-1 введением аторвастатина и розувастатина [27]. Несмотря на существенный рост внутрисосудистого давления (с 4 до 16 мм рт.ст.), в венозной стенке у мышей не происходило обычного нарастания ни МСР-1, ни MMP-2. При этом стабильным оставался другой показатель — миокардин, который обычно существенно снижается в стимулированных перерастяжением гладкомышечных клетках. Следствием стало отсутствие пролиферации гладкомышечных клеток в сосудистой стенке в условиях высокого давления. Таким образом, результаты эксперимента демонстрируют возможные эффекты статинов в лечении варикозной болез-

ни, безусловно, требующие дальнейшего исследования, но уже в настоящее время указывающие на потенциальные возможности фармакотерапии этого заболевания.

Заключение

Подводя итог анализу доступных на сегодня данных исследований, мы можем сказать, что варикозная трансформация подкожных вен обусловлена рядом механизмов, реализующихся на молекулярном и клеточном уровне преимущественно у лиц с генетической предрасположенностью к болезни. Результатом служит структурная перестройка венозной стенки, носящая, очевидно, во многих случаях обратимый характер. Сегодня у нас уже есть серьезные основания предполагать, что остановить ремоделирование венозной стенки, предотвратив тем самым варикозное расширение вен, можно медикаментозным путем, однако это требует дальнейших исследований и разработок.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Работа поддержана грантом РФФИ 17-75-20223 «Исследование механизмов ремоделирования стенки вены при ее варикозном расширении».

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. И.А. Золотухин — поисково-аналитическая работа, написание статьи, вычитка статьи; О.Я. Порембская — поисково-аналитическая работа, написание статьи; М.А. Сметанина — написание части статьи о генетических аспектах; А.В. Сажин, М.Л. Филипенко — вычитка, коррекция статьи; А.И. Кириенко — вычитка статьи, принятие решения о направлении рукописи в редакцию журнала. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Селиверстов Е.И., Авакьянц И.П., Никишков А.С., Золотухин И.А. Эпидемиология хронических заболеваний вен // *Флебология*. — 2016. — Т.10. — №1. — С. 35–43. [Seliverstov EI, Avak'yants IP, Nikishkov AS, Zolotukhin IA. Epidemiology of chronic venous disease. *Flebologia*. 2016;10(1):35–43 (In Russ).]
2. Robertson L, Evans C, Fowkes FG. Epidemiology of chronic venous disease. *Phlebology*. 2008;23(3):103–111. doi: 10.1258/phleb.2007.007061.
3. Richardson JB, Dixon M. Varicose veins in tropical Africa. *Lancet*. 1977;1(8015):791–792. doi: 10.1016/s0140-6736(77)92971-3.
4. Kakande I. Varicose veins in Africans as seen at Kenyatta National Hospital, Nairobi. *East Afr Med J*. 1981;58(9):667–676.
5. Stanhope JM. Varicose veins in a population of lowland New Guinea. *Int J Epidemiol*. 1975;4(3):221–225. doi: 10.1093/ije/4.3.221.
6. Beaglehole R, Prior IA, Salmond CE, Davidson F. Varicose veins in the South Pacific. *Int J Epidemiol*. 1975;4(4):295–299. doi: 10.1093/ije/4.4.295.
7. Bawakid KO, Al-Raddadi RM, Sabban SS, et al. Prevalence of chronic venous insufficiency in the Saudi adult population. *Saudi Med J*. 2005;26(2):225–229.
8. Zolotukhin IA, Seliverstov EI, Shevtsov YN, et al. Prevalence and risk factors for chronic venous disease in the general Russian population. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2017;54(6):752–758. doi: 10.1016/j.ejvs.2017.08.033.
9. Evans CJ, Fowkes FG, Ruckley CV, Lee AJ. Prevalence of varicose veins and chronic venous insufficiency in men and women in the general population: Edinburgh Vein Study. *J Epidemiol Community Health*. 1999;53(3):149–153. doi: 10.1136/jech.53.3.149.
10. Criqui MH, Jamosmos M, Fronck A, et al. Chronic venous disease in an ethnically diverse population: the San Diego Population Study. *Am J Epidemiol*. 2003;158(5):448–456. doi: 10.1093/aje/kwg166.
11. Cornu-Thenard A, Boivin P, Baud JM, et al. Importance of the familial factor in varicose disease. Clinical study of 134 families. *J Dermatol Surg Oncol*. 1994;20(5):318–326. doi: 10.1111/j.1524-4725.1994.tb01631.x.
12. Zöller B, Ji J, Sundquist J, Sundquist K. Family history and risk of hospital treatment for varicose veins in Sweden. *Br J Surg*. 2012;99(7):948–953. doi: 10.1002/bjs.8779.
13. Criqui MH, Denenberg JO, Bergan J, et al. Risk factors for chronic venous disease: the San Diego Population Study. *J Vasc Surg*. 2007;46(2):331–337. doi: 10.1016/j.jvs.2007.03.052.
14. Surendran S, Girijamma A, Nair R, et al. Forkhead box C2 promoter variant c.-512C>T is associated with increased susceptibility to

- chronic venous diseases. *PLoS One*. 2014;9(3):e90682. doi: 10.1371/journal.pone.0090682.
15. Шадрина А.С., Золотухин И.А., Филипенко М.Л. Молекулярные механизмы развития варикозной болезни нижних конечностей // *Флебология*. — 2017. — Т.11. — №2. — С. 71–75. [Shadrina AS, Zolotukhin IA, Filipenko ML. Molecular mechanisms underlying the development of varicose veins of low extremities. *Flebologiya*. 2017;11(2):71–75. (In Russ).] doi: 10.17116/flebo201711271-75.
 16. Shadrina AS, Smetanina MA, Sokolova EA, et al. Association of polymorphisms near the *FOXC2* gene with the risk of varicose veins in ethnic Russians. *Phlebology*. 2016;31(9):640–648. doi: 10.1177/0268355515607404.
 17. Sherry ST, Ward MH, Kholodov M, et al. dbSNP: the NCBI database of genetic variation. *Nucleic Acids Res*. 2001;29(1):308–311. doi: 10.1093/nar/29.1.308.
 18. Ridderstrale M, Carlsson E, Klannemark M, et al. *FOXC2* mRNA expression and a 5' untranslated region polymorphism of the gene are associated with insulin resistance. *Diabetes*. 2002;51(12):3554–3560. doi: 10.2337/diabetes.51.12.3554.
 19. Osawa H, Onuma H, Murakami A, et al. Systematic search for single nucleotide polymorphisms in the *FOXC2* gene: the absence of evidence for the association of three frequent single nucleotide polymorphisms and four common haplotypes with Japanese type 2 diabetes. *Diabetes*. 2003;52(2):562–567. doi: 10.2337/diabetes.52.2.562.
 20. Shadrina A, Tsepilov Y, Smetanina M, et al. Polymorphisms of genes involved in inflammation and blood vessel development influence the risk of varicose veins. *Clin Genet*. 2018;94(2):191–199. doi: 10.1111/cge.13362.
 21. Zamboni P, Tognazzo S, Izzo M, et al. Hemochromatosis C282Y gene mutation increases the risk of venous leg ulceration. *J Vasc Surg*. 2005;42(2):309–314. doi: 10.1016/j.jvs.2005.04.003.
 22. Sokolova EA, Shadrina AS, Sevost'ianova KS, et al. HFE p.C282Y gene variant is associated with varicose veins in Russian population. *Clin Exp Med*. 2016;16(3):463–470. doi: 10.1007/s10238-015-0377-y.
 23. Powers CJ, McLeskey SW, Wellstein A. Fibroblast growth factors, their receptors and signaling. *Endocr Relat Cancer*. 2000;7(3):165–197. doi: 10.1677/erc.0.0070165.
 24. Kowalewski R, Malkowski A, Sobolewski K, Gacko M. Evaluation of aFGF/bFGF and FGF signaling pathway in the wall of varicose veins. *J Surg Res*. 2009;155(1):165–172. doi: 10.1016/j.jss.2008.07.032.
 25. Karban AS, Okazaki T, Panhuysen CI, et al. Functional annotation of a novel NFKB1 promoter polymorphism that increases risk for ulcerative colitis. *Hum Mol Genet*. 2004;13(1):35–45. doi: 10.1093/hmg/ddh008.
 26. Gautam A, Gupta S, Mehndiratta M, et al. Association of NFKB1 gene polymorphism (rs28362491) with levels of inflammatory biomarkers and susceptibility to diabetic nephropathy in Asian Indians. *World J Diabetes*. 2017;8(2):66–73. doi: 10.4239/wjd.v8.i2.66.
 27. Shadrina AS, Smetanina MA, Sevost'ianova KS, et al. Functional polymorphism rs1024611 in the MCP1 gene is associated with the risk of varicose veins of lower extremities. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2017;5(4):561–566. doi: 10.1016/j.jvsv.2016.12.008.
 28. Smetanina MA, Kel AE, Sevost'ianova KS, et al. DNA methylation and gene expression profiling reveal *MFAP5* as a regulatory driver of extracellular matrix remodeling in varicose vein disease. *Epigenomics*. 2018;10(8):1103–1119. doi: 10.2217/epi-2018-0001.
 29. Паткин Е.Д., Софронов Г.А. Эпигенетика популяций, экотоксикогенетика и болезни человека // *Экологическая генетика*. — 2012. — Т.10. — №4. — С. 14–28. [Patkin EL, Sofronov GA. Population epigenetics, ecotoxicology and human diseases. *Ecological genetics*. 2012;10(4):14–28. (In Russ).]
 30. Сметанина М.А., Шадрина А.С., Золотухин И.А., и др. Дифференциальная экспрессия генов при варикозной болезни нижних конечностей: современное состояние проблемы, анализ опубликованных данных // *Флебология*. — 2017. — Т.11. — №4. — С. 190–204. [Smetanina MA, Shadrina AS, Zolotukhin IA, et al. Differentially expressed genes in varicose veins disease: current state of the problem, analysis of the published data. *Flebologiya*. 2017;11(4):190–204. (In Russ).] doi: 10.17116/flebo2017114190-202.
 31. Kun L, Ying L, Lei W, et al. Dysregulated apoptosis of the venous wall in chronic venous disease and portal hypertension. *Phlebol J Venous Dis*. 2016;31(10):729–736. doi: 10.1177/0268355515610237.
 32. Xu Y, Bei Y, Li Y, Chu H. Phenotypic and functional transformation in smooth muscle cells derived from varicose veins. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2017;5(5):723–733. doi: 10.1016/j.jvsv.2017.04.009.
 33. Lim CS, Gohel MS, Shepherd AC, et al. Venous hypoxia: a poorly studied etiological factor of varicose veins. *J Vasc Res*. 2011;48(3):185–194. doi: 10.1159/000320624.
 34. Lee JD, Yang WK, Lee TH. Increased expression of hypoxia-inducible factor-1 alpha and Bcl-2 in varicocele and varicose veins. *Ann Vasc Surg*. 2012;26(8):1100–1105. doi: 10.1016/j.avsg.2011.12.014.
 35. Chen S, Qin S, Wang M, Zhang S. Expression and significance of NELIN and SM22α in varicose vein tissue. *Exp Ther Med*. 2015;9(3):845–849. doi: 10.3892/etm.2015.2170.
 36. Ghaderian SM, Khodaii Z. Tissue remodeling investigation in varicose veins. *Int J Mol Cell Med*. 2012;1(1):50–61.
 37. Chastanet S, Pittaluga P. Patterns of reflux in the great saphenous vein system. *Phlebology*. 2013;28(1 Suppl):39–46. doi: 10.1177/0268355513477021.
 38. Puleo V, Castagno PL. Progression of superficial venous insufficiency: analysis and implications for therapy. *J Vasc Diagnostics*. 2013;2013(1):5–11. doi: 10.2147/jvd.s49005.
 39. Bernardini E, De Rango P, Piccioli R, et al. Development of primary superficial venous insufficiency: the ascending theory. Observational and hemodynamic data from a 9-year experience. *Ann Vasc Surg*. 2010;24(6):709–720. doi: 10.1016/j.avsg.2010.01.011.
 40. Mowatt-Larssen E, Shortell C. CHIVA. *Semin Vasc Surg*. 2010;23(2):118–122. doi: 10.1053/j.semvascsurg.2010.01.008.
 41. Onida S, Davies AH. CHIVA, ASVAL and related techniques — concepts and evidence. *Phlebol J Venous Dis*. 2015;30(2 Suppl):42–45. doi: 10.1177/0268355515591439.
 42. Bellmunt-Montoya S, Escibano JM, Dilme J, Martinez-Zapata MJ. CHIVA method for the treatment of chronic venous insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(6):CD009648. doi: 10.1002/14651858.CD009648.pub3.
 43. Zamboni P, Cisno C, Marchetti F, et al. Minimally invasive surgical management of primary venous ulcers vs. compression treatment: a randomized clinical trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2003;25(4):313–318. doi: 10.1053/ejvs.2002.1871.
 44. Воронцова А.В., Лобастов К.В., Лаберко Л.А., Баринов В.Е. Возможности купирования рефлюкса по стволу большой подкожной вены при эндоваскулярной лазерной коагуляции перфорантной вены и (или) склеротерапии варикозного притока: результаты проспективного сравнительного исследования // *Хирург*. — 2018. — №11-12. — С. 51–65. [Vorontsova AV, Lobastov KV, Laberko LA, Barinov VE. Opportunities to reduce reflux in the great saphenous vein with endovascular laser coagulation of the perforating vein and/or sclerotherapy of varicose tributaries: results of prospective comparative study. *Khirurg*. 2018;(11-12):51–65. (In Russ).]
 45. Zolotukhin IA, Seliverstov EI, Zakharova EA, Kirienko AI. Short-term results of isolated phlebectomy with preservation of incompetent great saphenous vein (ASVAL procedure) in primary varicose veins disease. *Phlebol J Venous Dis*. 2017;32(9):601–607. doi: 10.1177/0268355516674415.

46. Pittaluga P, Chastanet S, Rea B, Barbe R. Midterm results of the surgical treatment of varices by phlebectomy with conservation of a refluxing saphenous vein. *J Vasc Surg.* 2009;50(1):107–118. doi: 10.1016/j.jvs.2008.12.067.
47. Biemans AA, van den Bos RR, Hollestein LM, et al. The effect of single phlebectomies of a large varicose tributary on great saphenous vein reflux. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2014;2(2):179–187. doi: 10.1016/j.jvsv.2013.11.003.
48. Görmüş U, Kahraman OT, Isbir S, et al. MMP2 gene polymorphisms and MMP2 mRNA levels in patients with superficial varices of lower extremities. *In Vivo.* 2011;25(3):387–391.
49. Charpentier MS, Dorr KM, Conlon FL. Transcriptional regulation of blood vessel formation. *Cell Cycle.* 2013;12(14):2165–2166. doi: 10.4161/cc.25539.
50. Charpentier MS, Taylor JM, Conlon FL. The CASZ1/ Eglf7 transcriptional pathway is required for RhoA expression in vascular endothelial cells. *Small GTPases.* 2013;4(4):231–235. doi: 10.4161/sgtp.26849.
51. Pfisterer L, König G, Hecker M, Korff T. Pathogenesis of varicose veins — lessons from biomechanics. *Vasa.* 2014;43(2):88–99. doi: 10.1024/0301-1526/a000335.
52. Eschrich J, Meyer R, Kuk H, et al. Varicose remodeling of veins is suppressed by 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(2). pii: e002405. doi: 10.1161/JAHA.115.002405.
53. 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):463–478. doi: 10.1159/000339151.
54. Serralheiro P, Cairrão E, Maia CJ, et al. Effect of TGF-beta1 on MMP/TIMP and TGF-beta1 receptors in great saphenous veins and its significance on chronic venous insufficiency. *Phleb J Venous Dis.* 2017;32(5):334–341. doi: 10.1177/0268355516655067.
55. 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. doi: 10.1371/journal.pone.0039543.
56. Shadrina A, Voronina E, Smetanina M, et al. Polymorphisms in inflammation-related genes and the risk of primary varicose veins in ethnic Russians. *Immunol Res.* 2018;66(1):141–150. doi: 10.1007/s12026-017-8981-4.
57. Lattimer CR, Kalodiki E, Geroulakos G, et al. Are inflammatory biomarkers increased in varicose vein blood? *Clin Appl Thromb.* 2016;22(7):656–664. doi: 10.1177/1076029616645330.
58. Tisato V, Zauli G, Giancesini S, et al. Modulation of circulating cytokine-chemokine profile in patients affected by chronic venous insufficiency undergoing surgical hemodynamic correction. *J Immunol Res.* 2014;2014:473765. doi: 10.1155/2014/473765.
59. Grudzińska E, Lekstan A, Szliszka E, Czuba ZP. Cytokines produced by lymphocytes in the incompetent great saphenous vein. *Mediators Inflamm.* 2018;2018:7161346. doi: 10.1155/2018/7161346.
60. Del Rio Solá L, Aceves M, Dueñas AI, et al. Varicose veins show enhanced chemokine expression. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009;38(5):635–641. doi: 10.1016/j.ejvs.2009.07.021.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Порембская Ольга Ярославна, к.м.н. [*Olga Ya. Porembskaya*, MD, PhD]; адрес: 197361, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, д. 12 [address: 12 Akad. street Pavlova, 197361, Saint Petersburg, Russia], e-mail: porembskaya@yandex.ru, SPIN-код: 9775-1057, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3537-7409>

Золотухин Игорь Анатольевич, д.м.н., профессор РАН [*Igor A. Zolotukhin*, MD, PhD, Professor]; e-mail: zoloto70@bk.ru, SPIN-код: 3426-2981, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6563-0471>

Сметанина Мария Александровна, к.б.н. [*Mariya A. Smetanina*, PhD]; e-mail: mariya_smetanina@niboch.nsc.ru, SPIN-код: 6045-9880, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6080-4615>

Сажин Александр Вячеславович, д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор [*Aleksandr V. Sazhin*, MD, PhD, Professor]; e-mail: sazhin-av@yandex.ru, SPIN-код: 7064-6369, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6188-6093>

Филипенко Максим Леонидович, к.б.н. [*Maksim L. Filipenko*, PhD]; e-mail: max@niboch.nsc.ru, SPIN-код: 4025-0533, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8950-5368>

Кириенко Александр Иванович, д.м.н., академик РАН, профессор [*Aleksandr I. Kirienko*, MD, PhD, Professor]; e-mail: aik1910@mail.ru, SPIN-код: 8319-5682, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8792-1694>