

ХРОНИЧЕСКАЯ ВЕНОЗНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ И ПОСЛЕДУЮЩИЕ НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ СОБЫТИЯ

**Глушков Н.И.¹, Иванов М.А.¹, Пиханова Ж.М.¹, Бондаренко П.Б.¹,
Подсуслонникова Е.Д.¹, Новикова А.И.¹, Ермина М.Ю.¹**

ГОУ ВПО «Северо-Западный Государственный Медицинский Университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия, e-mail: zhannazhanna.z@gmail.com

Хроническую венозную недостаточность не всегда относят к общепринятым факторам риска кардиальных осложнений (возраст, дислипидемия, артериальная гипертензия и пр.). Целью настоящего исследования явилась оценка взаимосвязи между хронической венозной недостаточностью в системе нижней полой вены, в т.ч. на фоне кардиометаболических изменений и неблагоприятными артериальными событиями. В статье осуществлено сравнение последствий хронической венозной недостаточности в случае отсутствия венозных тромбозов и наличия тромботических осложнений. Прослежены отдаленные результаты в сроки до 3-х лет. Проанализированы факторы риска тромботических осложнений, признаки асимптомного атеросклероза и неблагоприятные кардиоваскулярные события. По итогам исследования выявлены ассоциации между венозными тромбозами и кардиометаболическими факторами риска, а также асимптомным атероматозом, неблагоприятными кардиоваскулярными событиями, что позволило сделать вывод о значимости профилактических мероприятий у лиц с венозными тромбозами.

Ключевые слова: хроническая венозная недостаточность, венозные и артериальные тромбозы.

CHRONIC VENOUS INSUFFICIENCY AND SUBSEQUENT ADVERSE CARDIOVASCULAR EVENTS

**Glushkov N.I.¹, Ivanov M.A.¹, Pikhanova Z.M.¹, Bondarenko P.B.¹,
Podsuslonnikova E.D.¹, Novikova A.I.¹, Ermina M.Y.¹**

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia, e-mail: zhannazhanna.z@gmail.com

Chronic venous insufficiency is not always considered to be common risk factors for cardiac complications (age, dyslipidemia, hypertension, etc.). The purpose of this research was to evaluate the relationship between chronic venous insufficiency in the vena cava inferior and adverse arterial events because of cardiometabolic changes. The comparison of patients with chronic venous insufficiency in case of absence of venous thrombosis and the presence of thrombotic complications is presented in the article. Long-term results in terms of up to 3 years are traced. Risk factors for thrombotic complications, signs of asymptomatic atherosclerosis and adverse cardiovascular events were analyzed. According to the research, an association between venous thrombosis and cardiometabolic risk factors, and also asymptomatic atheromatosis, adverse cardiovascular events were revealed, which made it possible to conclude about the importance of preventive measures in patients with venous thrombosis.

Keywords: chronic venous insufficiency, venous and arterial thrombosis.

Влияние хронической венозной недостаточности (ХВН) на кардиоваскулярные события, такие как инфаркт миокарда (ИМ), нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), периферический артериальный тромбоз, не слишком часто обсуждаются в мировой литературе. Не менее значим вопрос о возможных взаимосвязях между артериальными и венозными тромбозами в связи с близкими факторами риска – возраст, ожирение, курение, дислипидемия, семейная история тромбозов, инсулинорезистентность [5,6]. Если венозные тромбозы ассоциированы с неблагоприятными кардиоваскулярными событиями, то остается открытым вопрос о последовательности развития изменений, т.е. какой из тромбозов

является первичным. Чаще звучит мнение о первоначальном развитии флеботромбоза, вслед за которым позднее возникает ОНМК, ИМ, периферический артериальный тромбоз [4,7,8].

Цель исследования. Целью настоящего исследования явилась оценка взаимосвязи между хронической венозной недостаточностью (ХВН) в системе нижней полой вены (НПВ), в т.ч. на фоне кардиометаболических изменений и артериальными тромбозами.

Материалы и методы. В основу работы легли наблюдения за 64 пациентами с ХВН, которым осуществлялось оперативное лечение по поводу варикоза (критерии включения). У 18 пациентов в анамнезе имели место венозные тромбозы: основная группа – посттромботический синдром (ПТС) тромбофлебит, у 46 больных венозных тромбозов не отмечено по итогам физикального обследования и дуплексного сканирования вен нижних конечностей (контроль). Анализировалась взаимосвязь ХВН с тремя обстоятельствами: 1) факторы риска атеросклероза; 2) асимптомный атеросклероз; 3) неблагоприятные артериальные события.

Период наблюдения за больными составил от 1 до 3-х лет. Обследуемые лица получали инструкции о необходимости обследования каждые 6 месяцев наблюдения. Пациенты с историей симптомного атеросклероза (ишемический инсульт, ТИА, ИМ, стенокардия, дизбазия) были исключены из исследования, равно как и больные с опухолевыми процессами, беременные, пациентки, применяющие гормональные контрацептивы, а также больные с опознанными случаями тромбофилии (антифосфолипидный синдром, гипергомоцистеинемия, дефицит протеина С и S, антитромбин, фактор YLeiden, протромбин G 20210A мутация), пациенты с травмами и переломами на уровне нижних конечностей, которым осуществлялась иммобилизация на срок более 1 недели. До включения пациентов в исследование скрининг на предмет злокачественных новообразований и тромбофилии не производился.

У обследованных пациентов анализировались признаки висцерального ожирения (длина окружности талии более 102 см у мужчин и 88 у женщин), артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета (СД) 2 типа как факторов, которые могут предрасполагать к венозным и артериальным тромбозам.

В таблице 1 представлены исходные характеристики обследованных больных.

Таблица 1

Исходные данные обследованных пациентов

| | <i>Венозные тромбозы</i> | <i>ХВН без тромбозов</i> | <i>P</i> |
|--------------------------------------|--------------------------|--------------------------|----------|
| <i>Ожирение n (%)</i> | 13 (72%) | 27 (58%) | с.н. |
| <i>Гипертензия, в т.ч. ГЛЖ n (%)</i> | 11 (61%) | 20 (43%) | с.н. |
| <i>Диабет, в т.ч.</i> | 2 (12,5%) | 7 (15%) | с.н. |

| | | | |
|--|------------|------------|-------|
| <i>высокий сахар крови n (%)</i> | | | |
| <i>Средний возраст</i> | 57,5 ±11,3 | 53,8 ±15,1 | с.н. |
| <i>Мужчин n(%)</i> | 11 (61%) | 13 (39%) | 0,014 |
| <i>Время после операции среднее, мес</i> | 27,8±6,9 | 24,3±10,3 | с.н. |
| <i>Среднее VCSS</i> | 16,9±4,8 | 11,6±3,9 | с.н. |
| <i>Среднее CEAP</i> | 3,4±1,1 | 3,2±1,6 | с.н. |

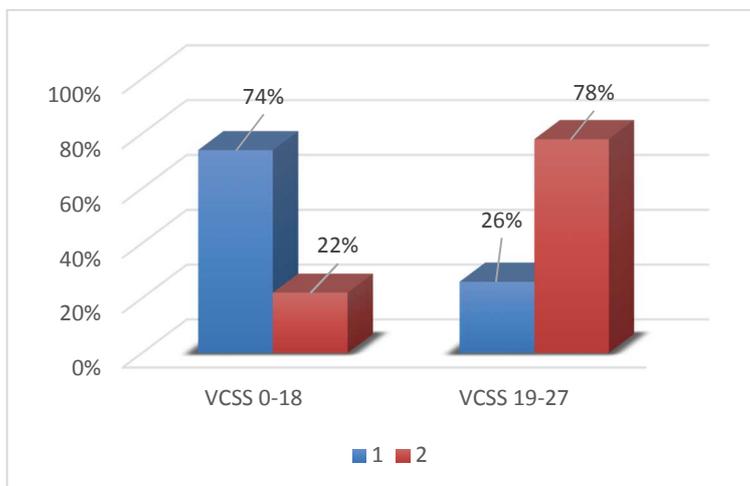
с.н. – статистически недостоверные различия

Билатеральное ультразвуковое обследование сонных артерий было осуществлено на предмет маркеров асимптомного атеросклероза (наличие атеросклеротических бляшек) посредством датчика 8,5-МГц в В-режиме по стандартной методике при положении головы с поворотом в противоположную сторону. Осуществлялся осмотр общей сонной артерии, каротидной бифуркации, внутренней и наружной сонной артерий. Каждая артерия исследовалась в продольном и поперечном направлении, равно как и оценивалась скорость кровотока. Бляшка оценивалась как выпячивание в просвет размером более 2 мм, граничащее с медией и адвентицией.

Тяжесть ХВН оценивали по шкалам VCSS и CEAP. К тяжелым проявлениям ХВН относили величины $C > 4$ (CEAP) и значения 19-27 баллов (по VCSS). В качестве конечной точки исследования регистрировались неблагоприятные кардиоваскулярные события (ИМ, ОНМК или ТИА, флеботромбоз, рецидивирующий флеботромбоз). Нефатальный ИМ подтверждался следующими критериями – типичная картина болей за грудиной, увеличение уровня активности КФК МВ, изменения тропонина, вновь появившиеся отклонения на ЭКГ. ОНМК рассматривалось как появление новых признаков неврологического дефицита, сохраняющиеся в течение более чем 24 часов с подтверждением ишемической природы инсульта посредством компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии.

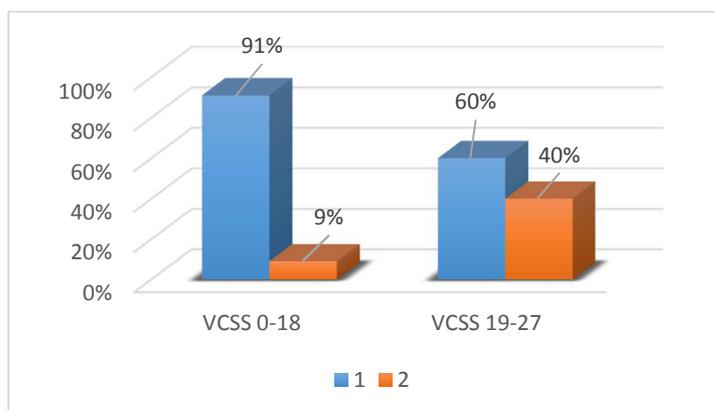
Результаты были разнесены по шкале среднеарифметических значений (mean) ± стандартное отклонение (SD). Сравнение групп средних арифметических значений было проведено посредством использования непараметрического критерия Манна-Уитни. Разница в категориальных переменных была проанализирована посредством χ^2 Пирсона и критерий Фишера. Оценка линейных взаимоотношений между переменными проводилась с помощью коэффициента корреляции Пирсона. Различия считались статистически значимыми при $P < 0,05$. Математическую обработку проводили с использованием пакета программ STATISTICA 10.

Результаты. I. Изучение ассоциации между ХВН и факторами риска атеросклеротического процесса показало, что для лиц с выраженными нарушениями венозного оттока характерно почти 4-х кратное увеличение вероятности АГ ($p < 0,05$, рис. 1)



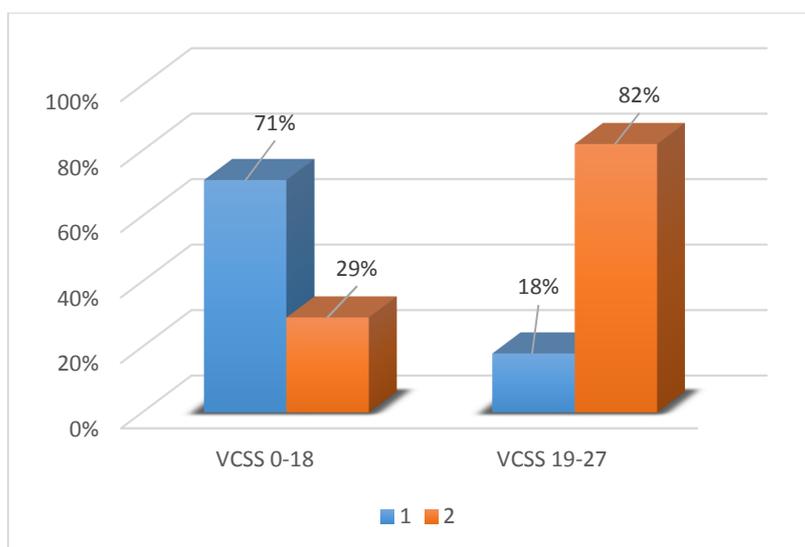
*Рис. 1. Взаимосвязь между тяжестью ХВН и артериальной гипертензией (ось ординат)
1 – нет АГ, 2 – есть АГ*

Исследование взаимосвязи ХВН и СД 2-го типа показало, что именно выраженные признаки ХВН (19-27 баллов по VCSS) отмечались у лиц с СД 2 типа в 4 раза чаще ($p < 0,05$; рис.2).



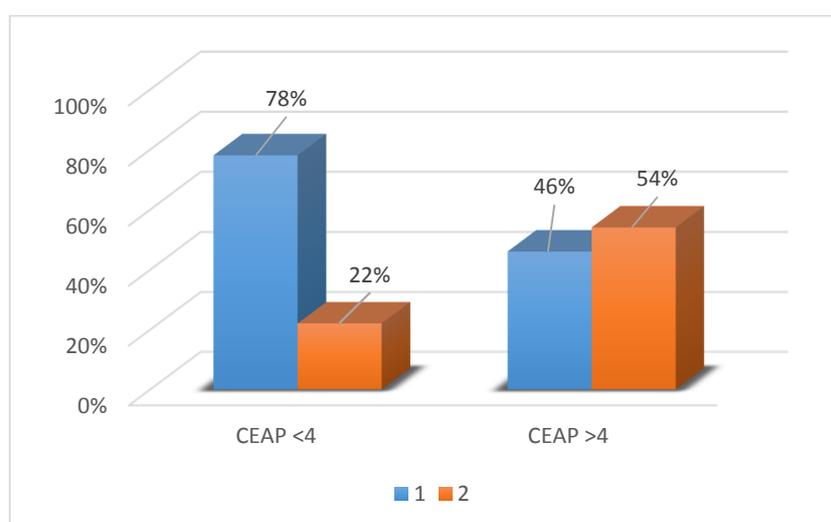
*Рис.2. Ассоциация между тяжестью ХВН и СД 2 типа (ось ординат)
1 – нет СД, 2 – есть СД*

Анализ возможного влияния висцерального ожирения на тяжесть ХВН показал, что присутствие этого фактора риска соответствовало значительным изменениям венозного оттока (19-27 баллов по VCSS; $p < 0,05$; рис. 3)



*Рис.3. Встречаемость висцерального ожирения (ось ординат) и тяжесть ХВН
1 – нет ожирения, 2 – есть ожирение*

II. Изучение асимптомного атеросклероза у больных с различной степенью тяжести ХВН показало, что встречаемость атеросклеротических бляшек на уровне каротидных артерий достоверно выше в случае выраженных проявлений венозной недостаточности ($p < 0,05$; рис. 4)



*Рис.4. Поражение сонных артерий (по оси ординат) и ХВН
1 – нет атеросклеротической бляшки, 2 – есть атеросклеротическая бляшка*

III. Симптомный атеросклероз. В течение времени наблюдения пациентов осуществлялась оценка кардиоваскулярных событий (табл. 2); все события были зарегистрированы после завершения традиционного курса антикоагулянтной терапии.

Неблагоприятные кардиоваскулярные события и асимптомное проявление атеросклероза

| <i>Тромботические события</i> | <i>Тромбоз в системе НПВ</i> | <i>ХВН без тромбоза</i> |
|---|------------------------------|-------------------------|
| <i>Атеросклеротические бляшки в сонных артериях n (%)</i> | 6 (33%) | 13 (28%) |
| <i>ИМ n (%)</i> | 2 (11%) | 1 (2,2%) |
| <i>ОНМК n (%)</i> | 1 (5,5%) | 1 (2,2%) |
| <i>Флеботромбоз n (%) в т.ч. рецидивный</i> | 3 (20%) | 1 (2,2%) |

Отмечена тенденция к различиям по частоте инфаркта миокарда и флеботромбоза между исследуемыми группами с преобладанием артериальных тромботических событий у пациентов с венозными тромбозами.

При исследовании взаимосвязи ишемической болезни сердца (ИБС) и тяжести ХВН было отмечено, что встречаемость ИБС была выше в случае значительных нарушений венозного оттока (CEAP > 4; $p < 0,05$; рис. 5)

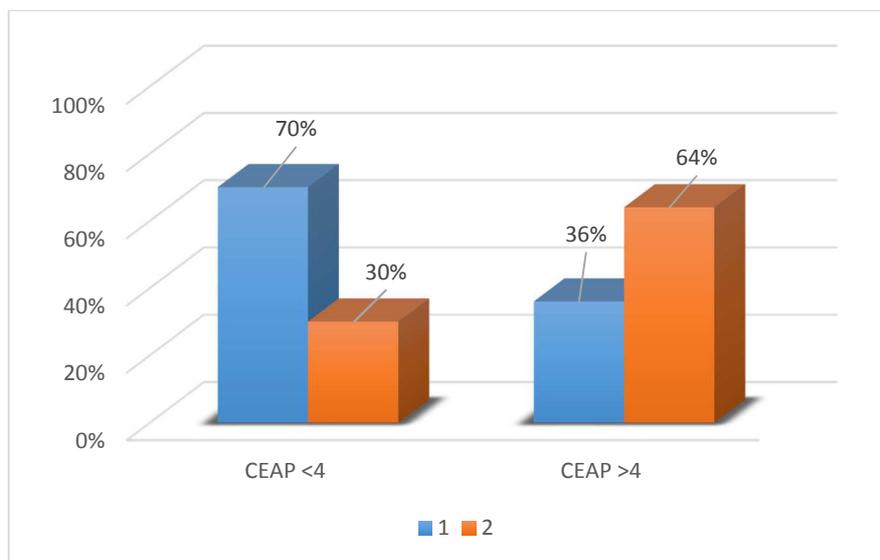


Рис.5. Встречаемость ИБС (по оси ординат) и тяжести ХВН
1 – нет ИБС, 2 – есть ИБС

Обсуждение. Неоднозначные мнения существуют в отношении общности факторов риска артериальных и венозных тромбозах. Ожирение в связи с недостаточной физической активностью распространяется со скоростью эпидемии и справедливо относится к факторам риска артериальных тромбозов, равно как и инсулинорезистентность на фоне выделения адипокинов из адипоцитов [3]. Влияние ожирения и инсулинорезистентности на развитие

атеросклероза обусловлено воспалительным ответом, гиперкоагуляцией и снижением фибринолитической активности [9]. В то же время ряд исследований были посвящены взаимосвязи между ожирением, метаболическим синдромом и СД 2 типа, с одной стороны, и венозным тромбозом – с другой [1,7]. Ожирение и СД 2 увеличивали вероятность венозных тромбозов [1]. На фоне ожирения риск венозных тромбозов близок к вероятности артериальных тромбэмболических осложнений (ИМ, ишемический инсульт). В нашем исследовании висцеральное ожирение отмечено в случае выраженных проявлений ХВН, в т.ч. на фоне венозных тромбозов. Именно в этой группе больных чаще регистрировали неблагоприятные кардиоваскулярные события и выявилось атеросклеротическое поражение сонных артерий при дуплексном сканировании.

Подобные корреляции отмечены и в отношении СД 2-го типа. Увеличение риска кардиальных осложнений (ИМ) сопоставимо с увеличением риска венозного тромбоза (OR 3,08 и 1,42) [10]. В нашем исследовании также повышение уровня глюкозы крови было характерно для пациентов с тяжелыми проявлениями ХВН, что сопровождалось увеличением числа как венозных, так и артериальных неблагоприятных событий.

Каузальная роль артериальной гипертензии в развитии атеротромбоза доказана на сегодняшний день. В отношении венозного тромбоза сведения противоречивы, но регистрируется увеличение вероятности указанных осложнений на фоне гипертензии (OR=1,51) [2].

Нельзя исключить и определенной связи между АГ и ожирением, что и увеличивает вероятность венозного тромбоза в рамках метаболического синдрома (МС). По итогам настоящего исследования АГ, преимущественно, наблюдалась в случае значительных расстройств венозного оттока, предрасполагала к венозным тромбозам и увеличению риска ИМ.

Выводы. Хроническая венозная недостаточность наблюдается в более выраженных вариантах у пациентов с метаболическим синдромом, сопровождается проявлениями как асимптомного, так и симптомного (неблагоприятные кардиоваскулярные события) атеросклероза, что требует пересмотра направленности и характера реабилитационных мероприятий в указанной категории больных.

Список литературы

1. Ageno, W., Prandoni, P., Romualdi, E. et al. The metabolic syndrome and the risk of venous thrombosis: a case-control study // J ThrombHaemost. – 2006. – V. 4. – P. 1914-1918.

2. Agnelli, G., Becattini, C.. Venous thromboembolism and atherosclerosis: common denominators or different diseases? // *J ThrombHaemost.* – 2006. – V. 4. – N 9. – P. 1886-1890.
3. Grundy, S.M., Cleeman, J.I, Daniels, S.R. et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association // National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation.* – 2005. – V. 112. – P. 2735-2752.
4. Milan, M., Vedovetto, V., Bilora, F. et al. Further evidence in support of the association between venous thrombosis and atherosclerosis: a case-control study // *Thromb Res.* – 2014. – V. 134. – N 5. – P. 1028-1031.
5. Ray, J.G., Rosendaal, F.R. The role of dyslipidemia and statins in venous thromboembolism // *Curr Control Trials Cardiovasc Med.* – 2001. – V. 2. – P. 165-170.
6. Rosendaal, F.R. Risk factors for venous thrombosis: prevalence, risk, and interaction // *SeminHematol.* – 1997. –V. 34. – P. 171-187.
7. Tsai, A.W., Cushman, M., Rosamond, W.D. et al. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology // *Arch Intern Med.* – 2002. – V. 162. – P. 1182-1189.
8. Ross, R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s // *Nature.* – 1993. – V. 362. – P. 801-
9. Woodward, M., Lowe, G.D.O., Rumley, A. et al. Epidemiology of coagulation factors, inhibitors and activation markers: the Third Glasgow MONICA Survey Relationships to cardiovascular risk factors and prevalent cardiovascular disease // *British Journal of Haematology.* – 1997. – V.97. – P. 785 –797.
10. Yusuf, H.R., Reyes, N., Zhang, Q.C. et al. Hospitalizations of adults ≥ 60 years of age with venous thromboembolism // *Clinapplthrombhemost.* – 2014. – V. 20. – P. 136-142.

Рецензенты:

Кашенко В.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии СПбГУ, главный хирург Клинической больницы №122 им. Л.Г. Соколова, г. Санкт-Петербург;
Павелец К.В., д.м.н., профессор, заведующий 6 хирургическим отделением СПбГБУЗ «Мариинская больница», г. Санкт-Петербург.