

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2023-27(3)-24

УДК: 616.147.3-007.64-036.12:616.14-005.6-008.64"713"

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ КЛАПАННОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ПРИ ХРОНІЧНІЙ ВЕНОЗНІЙ НЕДОСТАТНОСТІ

Павук Ф. М.¹, Борсенко М. І.², Попович Н. М.¹, Русин В. В.¹

¹ДВНЗ "Ужгородський національний університет" (вул. Університетська, 14, м. Ужгород, Україна, 88000),

²Закарпатська обласна клінічна лікарня ім. А. Новака (вул. Капушанська, 22, м. Ужгород, Україна, 88000)

Відповідальний за листування:
e-mail: fedjapavuk111@gmail.com

Статтю отримано 03 липня 2023 р.; прийнято до друку 04 серпня 2023 р.

Анотація. Незважаючи на вдосконалення методів діагностики та лікування хронічної венозної недостатності нижніх кінцівок, ця проблема залишається актуальною та до кінця невирішеною. Підтвердженням є великий відсоток хворих з трофічними змінами, як результат глибокої дезорганізації венозної стінки та клапанів у системі глибоких та поверхневих вен. Метою цієї статті є провести аналіз літератури щодо сучасних механізмів розвитку клапанної недостатності для покращення лікування хворих на хронічну венозну недостатність. Здійснено науковий пошук за період з 2000 до 2022 рр. за первинною пошуковою стратегією "клапанна неспроможність вен нижніх кінцівок" (valvular failure of the veins of the lower extremities), та комбінацією AND/OR в наукометричних базах MEDLINE (PubMed), Scopus, Web of Science. Серед практичних лікарів існує два погляди на початкові рівні формування клапанної недостатності при варикозній хворобі. Початок варикозної трансформації пов'язаний з розширенням окремих венозних гілочок, а неспроможність магістральних стовбурів підшкірних вен приєднується набагато пізніше. Ще один чинник патогенезу трофічних змін при хронічних захворюваннях вен - зміни в'язкоеластичних властивостей стінок глибоких вен, що призводять до клапанної недостатності та порушення венозного відтоку. Основною причиною трофічних виразок у хворих на хронічну венозну недостатність є формування стійкого патологічного вертикального рефлюксу в системі глибоких і поверхневих вен, наявність горизонтального рефлюксу на рівні комунікантних і пронизних вен нижньої третини стегна. Ортостатичний венозний стаз спричиняє прогресуюче порушення венозної гемодинаміки та призводить до погіршення мікроциркуляції, порушення живлення тканин.

Ключові слова: хронічна венозна недостатність, посттромботичний синдром, рефлюкс, клапанна недостатність.

Вступ

Варикозна хвороба - захворювання, головною ознакою якого є деформація венозних стовбурів унаслідок ураження опорно-скоротливих елементів венозної стінки [4, 18]. Провідним процесом у розвитку варикозної хвороби вен нижніх кінцівок (ВХВНК) є прогресуючий регіонарний флебосклероз. Під цим розуміють, що склеротичні зміни у венозній стінці починають послідовно формуватися в усіх відділах венозної системи, починаючи з найбільш важко дренованих в ортостазі, тобто в поверхневій венозній системі.

Прогресуючий характер флебосклерозу є важливою якісною ознакою, і це стосується як обсягу ураження, так і ступеня зміни венозної стінки. Саме ця особливість відрізняє від змін, що виникають при віковій інволюції, які описують як рівномірне збіднення венозної стінки м'язовими та еластичними елементами [22].

Мета роботи - для покращення результатів лікування хворих на хронічну венозну недостатність провести аналіз літератури щодо сучасних механізмів розвитку клапанної недостатності.

Матеріали та методи

Здійснено науковий пошук за період з 2000 до 2022 рр. за первинною пошуковою стратегією "клапанна неспроможність вен нижніх кінцівок" (valvular failure of the veins of the lower extremities) та комбінацією AND/OR в наукометричних базах MEDLINE (PubMed), Scopus, Web of Science. Проаналізовано доступні джерела вітчизня-

ної та зарубіжної літератури щодо механізмів розвитку клапанної недостатності у хворих на варикозну хворобу та посттромботичний синдром.

Результати. Обговорення

Основна знахідка при інструментальному обстеженні пацієнтів із ВХВНК - наявність патологічних потоків крові через рівень клапана [15, 23-25]. Цікаво, що на сьогодні в зарубіжній літературі залишається відкритим питання, що постає першим - неспроможність клапанів або деформація венозної стінки [17-19].

Вітчизняні науковці однозначно відповідають це питання - пластичність венозних клапанів суперечить можливості ізолюваного ураження клапанів без зміни венозної стінки [30].

У класичних роботах Тренделенбурга і Делбе провідна роль у механізмі розвитку варикозного розширення вен нижніх кінцівок належить рефлюксу крові по зовнішній клубової і проксимальному відділу стегнової вени. З урахуванням даних про поширеність клапанів на цьому сегменті їхньою найбільш постійною локалізацією буде ділянка стегнової вени нижче гирла глибокої стегнової вени (ГСВ) і на рівні сафен-феморального спів'єста (СФС). Однак через те, що клапани глибоких вен будуть під захистом м'язів стегна, на остіальний клапан СФС буде припадати основне навантаження, і він матиме найбільший ризик розвитку недостатності. Проте на цьому етапі такий погляд на патогенез ВХВНК

виглядає досить спрощеним. Основними компонентами патогенезу ВХВНК є:

- 1) первинне уповільнення відтоку крові з нижніх кінцівок в ортостазі;
- 2) локальне розширення венозної стінки на рівні основи клапана при переході в положення ортостазу;
- 3) формування на поверхні ендотелію зон з низькою силою зсуву;
- 4) "відносна" гіпоксія в результаті венозного стазу чи уповільнення відтоку;
- 5) гіперпродукція тканинних вазоактивних регуляторів транскapілярного обміну (гістамін, серотонін);
- 6) морфологічні зміни венозної стінки;
- 7) варикозна деформація венозних стволів;
- 8) формування клапанної недостатності;
- 9) можливий розвиток тромбозу у варикозно-змінених венах.

Первинне уповільнення венозного відтоку з нижніх кінцівок кваліфікують як початкове порушення гемодинаміки у зв'язку з дією етіологічних факторів. Під цими факторами насамперед розуміють специфіку професійного навантаження - тривала робота сидячи або стоячи з обмеженою рухливістю, а також важка робота з підвищенням тиску в черевній порожнині та уповільнення кровотоку в нижній порожнистій вені [6, 8, 11, 33]. При цьому вітчизняні науковці вважають, що значення цих факторів виявляється не так у створенні венозної гіпертензії, тому що в подібних випадках значного збільшення венозного тиску не відбувається, як у депонуванні додаткових об'ємів крові в нижніх кінцівках і уповільнення кровотоку [13, 15, 21].

Відповідно до даних S. Lee & W.H. Kim (2019) реакція судинного русла нижніх кінцівок на вертикальну позицію характеризується дилатацією вен [16]. У цьому локальне розширення венозної стінки лише на рівні основи клапана може збільшити фізіологічний рефлюкс. Цей "витік" може ще більше розширити вену. F. Calota (2016) також вважає, що клапанний сегмент найбільше страждає при тривалому ортостазі [5]. Геометрія венозного сегмента змінюється від еліпса до циліндричної форми і під час руху до "периферії" стулки клапанів утворюють найбільшу щілину в ділянці комісур, через яку поступово все більший об'єм крові спрямовується ретроградно. Клапанні комісури, як зазначає автор, найбільш схильні до ризику пошкодження від тривалого підвищення венозного тиску. Надалі відбувається очевидне збільшення рефлюксної щілини, яка стає обмеженою комісурою клапана, синусом венозної стінки, краніальною поверхнею основи клапана та аксіальною стороною стулки. Рефлюкс часто прямує від основи клапана до протилежної стінки вени, що може призвести до асиметричного розширення венозної стінки під клапаном. Але F. Calota (2016) зазначає, що такі функціональні ураження клапана є диспластичні, тобто, на фоні вже наявних дефектів у структурі клапана, спричинених вродженими або набутими факторами.

ми, що подібні функціональні поразки клапана є диспластичними, тобто на тлі вже наявних дефектів у структурі клапана, спричинених вродженими чи набутими факторами.

У роботах М.В. Ничик & О.С. Ткачук (2019) зазначено, що тривалий рефлюкс сприяє морфологічним змінам венозної стінки [27]. Водночас за сучасними уявленнями навіть без рефлюксу венозний стаз викликає формування на поверхні ендотелію зон з низькою або нульовою силою зсуву (механічного впливу потоку крові - shear stress), що зі свого боку може призвести до пошкодження глікоколіксу, ендотеліальної дисфункції (ЕД) та структурних змін венозної стінки [1, 11, 20, 28]. Згідно з даними вітчизняних та зарубіжних науковців, дисфункція ендотелію в пацієнтів з ВХВНК спочатку проявляється на мікросудинному рівні, тобто на рівні vasa vasorum середньої оболонки та адвентиції [35, 36]. При клінічному класі С3 дисфункція ендотелію визначається вже на рівні капілярного та посткапілярного русла [37]. У разі наявності трофічних розладів, ЕД визначається вже на макрорівні [30]. Можливим варіантом запуску ЕД можна вважати "відносну" гіпоксію в результаті первинного уповільнення відтоку крові [32, 36, 38, 39]. Як клітинна відповідь на гіпоксію у венозній стінці з'являються HIF-1α та HIF-2α білки, які призводять до інгібування апоптозу та збільшення дилатації венозної стінки. У стані гіпоксії клітинами ендотелію також виділяється фактор VEGF, який впливає на проліферацію ендотелію, підвищення проникності судинної стінки, а його ефекти на рівні vasa vasorum можуть призводити до порушення трофіки венозної стінки та розвитку морфологічних змін [33]. Крім того, уповільнення відтоку крові змінює насиченість синусів клапанів киснем, що потенційно може призвести до формування тромбів [33, 34].

Підвищення злуцвання ендотелію при інтенсивному навантаженні викликає збільшення синтезу оксиду азоту, який розширюючи просвіт судини зменшує механічну дію крові на поверхню ендотелію. Але крім цього оксид азоту опосередковує запальну відповідь - збільшує функціональну активність моноцитів і макрофагів, а також активує матриксні металопротеїнази [9, 14]. Існує певний баланс у складі металопротеїназ та співвідношенні їх з природними тканинними інгібіторами, порушення якого і може призвести до структурних змін венозної стінки, що лежать в основі ВХВНК [26, 29]. Проте сприймати MMP як специфічні маркери при ВХВНК не можна. Збільшення вмісту MMP-9 та TIMP-1 спостерігається при атеросклерозі [33].

Тому підвищення показників цих білків можна сприймати лише як маркери запалення.

Іншим патогенетичним механізмом розвитку ВХВНК є гіперпродукція тканинних вазоактивних регуляторів транскapілярного обміну та їх надмірне надходження у відповідну венозну систему у відповідь на уповільнення кровотоку у венах нижніх кінцівок [24]. Доказом цього є:

- а) виражена опасистоклітинна реакція прискорено-

го циклу розвитку цих клітин з дегрануляцією та бульбашкоподібною секрецією в сполучній тканині кінцівки, особливо в шкірі;

б) високий вміст гістаміну;

в) біологічна властивість продуктів секреції опасистих клітин (гістаміну, серотоніну та активованих ними інших біологічно активних речовин, наприклад, кінінів) викликати мобілізацію, проліферацію та фібробластичну трансформацію сполучнотканинних клітин;

г) розвиток фібробластичних процесів у всіх відділах венозної системи з боку підшкірних вен (як відомо, шкіра є одним із основних "депо" гістаміну в організмі);

д) осередкове посилення активності моноамінооксидази в інтимі змінених вен;

е) постійна наявність осередкових гострих дистрофічних процесів в інтимі змінених вен;

є) активування реакції опасистих клітин на шляхах циркуляції лімфи в регіонарних лімфовузлах.

Структурні зміни венозної стінки торкаються не тільки поверхневих, а й глибоких вен нижніх кінцівок і ПВ, при цьому їхній розвиток маємо розглядати як результат поєднаної дії і гемодинамічного фактора та фактора біогенних продуктів [7, 12, 13]. Оскільки опорно-скорочувальні елементи венозної стінки локалізовані в середньому шарі, то особливе значення має перебудова середньої оболонки в деформації венозних стовбурів [3-5]:

1) спочатку процес склерозу охоплює переважно сполучнотканинні прошарки, що формують вторинний колагеновий самі м'язові пучки. Відбувається рівномірне потовщення сполучнотканинних прошарків між пучками м'язових волокон, зокрема й у внутрішніх відділах медії, де волокна зазвичай завжди тонкі та розташовуються дифузно. Також відзначається гіпертрофія еластичної оболонки у сфері внутрішньої мембрани і гіпертрофія незначних м'язових волокон. При цьому товщина середньої оболонки практично не змінюється;

2) далі уражаються м'язові пучки внаслідок потовщення міжпучкової сполучної тканини, яка росте у м'язові пучки чи рівномірно і дифузно охоплює гладком'язові клітини. У результаті відбувається гіпертрофія більшості м'язових волокон усередині пучків. Також відбуваються зміни внутрішньої еластичної мембрани, її подвоєння чи розшарування.

Кількість зовнішніх еластичних мембран збільшується, але еластичні волокна, що локалізуються у внутрішньому м'язових пучках, виявляються витонченими або фрагментуються. Ці зміни супроводжуються потовщенням середньої оболонки;

3) на наступній стадії спочатку повністю зникають тонкі внутрішньопучкові еластичні волокна, потім атрофується вся мережа поздовжніх волокон, потім - внутрішні еластичні мембрани та наприкінці - зовнішні. Руйнування еластичного каркаса обумовлює типову для ВХВНК ознаку - звивистість вен. Атрофічні зміни гладкої м'язової тканини виражаються, загалом, зменшенням

її маси, втратою нормальної структури м'язових пучків, виснаженням стінки судин;

4) абсолютне переважання склеротичних змін. Медія втрачає свої риси і практично повністю складається із щільної волокнистої сполучної тканини. Цікаво, що зміни в середній оболонці венозної стінки на гомілці завжди більш тяжко виражені, ніж на стегні [10].

Морфологічні зміни інтими та адвентиції дуже близькі до змін у середній оболонці [10, 12]. Але цікаво, що у 10,6% випадків змін в інтимі не спостерігається при супутньому ураженні медії. Це дозволяє характеризувати флєбосклероз медії як самостійний та незалежний процес [8-9].

Похідні інтими - це клапани, які є основною функціональною одиницею вен [31]. Клапанний апарат поверхневих і глибоких вен має відмінності в будові - синуси поверхневих вен містять м'язові елементи [22]. Тому логічно припустити, що функція клапанів поверхневих вен порушуватиметься вже на стадії гіпертрофії. Синуси втрачають еластичність через гіпертрофію поздовжньої мускулатури, як наслідок стулки втрачають пристосування натягу та розслаблення, порушується венозний відтік. Синуси глибоких вен містять м'язові волокна, тому недостатність клапанів з'являється набагато пізніше.

За даними групи авторів при ураженні клапанного апарату в більшості випадків виникає фіброеластоз стулок з рівномірним або нерівномірним потовщенням внаслідок утворення грубоволокнистого колагену з характерною звивистістю ходу пучків [8]. Цікаво, що при цьому може наступати дуже своєрідне вкорочення стулок, коли вони не тільки коротшають, але ще й товщають із самих країв, даючи мікроскопічну картину поліпачи булави. Водночас рубцевий склероз може початися з основи клапана - клапанного валика, де визначається лише грубоволокниста сполучна тканина. При цьому спостерігається загальна тенденція до потовщення всієї стулки та її вкорочення. Але клапани стають неспроможними лише на стадії дифузного склерозу [39]. За даними P. Zollmann et al. (2017) клапанна недостатність також з'являється лише при дифузному склерозі та атрофії опорно-рухових елементів. У результаті повної атрофії на місці локалізації клапанів залишаються лише ендотеліальні складки. Синуси не визначаються, а венозні стовпи мають вигляд "труби" [40].

Розвиток основних симптомів ВХВНК і значного порушення венозного відтоку реалізується через пошкоджений клапанний апарат і меншою мірою через наростаючу жорсткість венозної стінки [11].

Серед практичних лікарів існує два погляди на початкові рівні формування клапанної недостатності при варикозній хворобі. Перший з них - початок варикозної трансформації пов'язаний з розширенням окремих венозних гілочок, а неспроможність магістральних стовбурів підшкірних вен приєднується набагато пізніше. Ця теорія розвитку лежить в основі органозберігальних методик лікування ВХВНК (ASVAL) [20, 22]. Другий по-

гляд полягає в тому, що ВХВНК починається з СФС або сафено-поплітеального співюстя (СПС) і дуже рідко - з комунікантних та підшкірних вен [17].

Дані сучасної літератури та практичні спостереження показують, що другий варіант зустрічається набагато частіше: рефлюкс у сфері СФС - до 66% випадків, у сфері СПС - до 10% [2, 3, 23].

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Основною причиною варикозної хвороби у хворих на хронічну венозну недостатність є формування стійкого вертикального рефлюксу в системі глибоких і поверхневих вен, наявність горизонтального рефлюксу на рівні комунікантних і пронизних вен нижньої третини гомілки на тлі патологічного розширення підшкірних вен з формуванням неспроможності клапанного апарату.

2. Ортостатичний венозний стаз спричиняє прогресуюче порушення венозної гемодинаміки та призводить

до погіршення мікроциркуляції, порушення живлення тканин.

3. Під впливом збільшеного притоку крові з поверхневої венозної сітки глибокі вени можуть сегментарно розширятися, де насамперед розширюються магістральні вени гомілки. Депонування крові в суральних венах веде до перенавантаження та неефективної роботи МПВ, а патологічна гіперволемія призводить до збільшення кількості неспроможних вен, пов'язаних з МПВ гомілки.

Перспективи роботи полягають у розробці нових підходів до лікування клапанної недостатності вен нижніх кінцівок з врахуванням поширення горизонтального та вертикального рефлюксів; покращення якості життя пацієнтів після проведення хірургічного лікування з приводу клапанної недостатності вен нижніх кінцівок на фоні хронічного захворювання вен та профілактика ускладнень.

Список посилань - References

- [1] Astrom, H., & Blomgren, L. (2022). Does eradication of superficial vein incompetence after superficial vein thrombosis reduce the risk of recurrence and of deep vein thrombosis? A pilot study evaluating clinical practice in Orebro county, Sweden. *Phlebology*, 37(8), 610-615. doi:10.1177/0268355522111340
- [2] Bergan, J. J., & Bunke, N. (Eds.). (2014). *The vein book*. OXFORD University press.
- [3] Bradbury, A. W. (2010). Epidemiology and aetiology of C4-6 disease. *Phlebology*, 25(1), 2-8. DOI: 10.1258/phleb.2010.010s01
- [4] Budd, T. W., Meenaghan, M. A., Wirth, J., & Taheri, S. A. (1990). Histopathology of veins and venous valves of patients with venous insufficiency syndrome: ultrastructure. *Journal of medicine*, 21(3-4), 181-199. PMID: 2398320
- [5] Calota, F. (2016). Endoscopic and ultrasonographic observations of damaged venous valves. *Medicographia*, 38(2), 141-148.
- [6] Chernukha, L. M., & Shchukin, S. P. (2015). Тромботичні ускладнення тяжких форм варикозної хвороби: діагностика, хірургічне лікування з застосуванням мініінвазивних методів [Thrombotic complications of severe forms of varicose veins: diagnosis, surgical treatment using minimally invasive methods]. *Клінічна хірургія - Clinical surgery*, (1), 35-37.
- [7] Fuchs, U., & Petter, O. (1990). Morphologic studies of the conductive veins of the leg in superficial varicose veins. *Zeitschrift fur die Gesamte Innere Medizin und Ihre Grenzgebiete*, 45(4), 121-123. PMID: 2360363
- [8] Galanaud, J. P., Genty, C., Sevestre, M. A., Brisot, D., Lausecker, M., Gillet, J. L., ... & Quere, I. (2011). Predictive factors for concurrent deep-vein thrombosis and symptomatic venous thromboembolic recurrence in case of superficial venous thrombosis. *Thrombosis and haemostasis*, 105(01), 31-39. DOI: 10.1160/TH10-06-0406
- [9] Gloviczki, P. (Ed.). (2008). *Handbook of venous disorders: Guidelines of the American venous forum third edition*. CRC Press.
- [10] Hamdan, A. (2012). Management of varicose veins and venous insufficiency. *Jama*, 308(24), 2612-2621. doi:10.1001/jama.2012.111352
- [11] Hardubey, Y. Y., Vatsuro, M. F., Danilenko, O. I., & Sidorko, Y. V. (2019). Тромбоз перфорантних вен: частота, структура, особливості лікування та зв'язок з онкологічними захворюваннями [Thrombosis of perforating veins: frequency, structure, features of treatment and connection with oncological diseases]. *Серце і судини - The heart and vessels*, (1), 41-44. DOI: <https://doi.org/10.30978/HV2019-1-41>
- [12] Janowski, K., Sopinski, M., & Topol, M. (2007). Changes in the wall of the great saphenous vein at consecutive stages in patients suffering from chronic vein disease of the lower limbs. *Folia Morphologica*, 66(3), 185-189. PMID: 17985316
- [13] Krivoschekov, E., Poseryaev, A., Romanov, V., & Elshin, E. (2021). Acute varicocombomphlebitis: treatment with oral subtilisins. *Norwegian Journal of Development of the International Science*, (54-2), 54-57. DOI: 10.24412/3453-9875-2021-54-2-54-57
- [14] Kucukguven, A., & A Khalil, R. (2013). Matrix metalloproteinases as potential targets in the venous dilation associated with varicose veins. *Current drug targets*, 14(3), 287-324. DOI: <https://doi.org/10.2174/138945013804998972>
- [15] Labropoulos, N., Delis, K., Nicolaidis, A. N., Leon, M., Ramaswami, G., & Volteas, N. (1996). The role of the distribution and anatomic extent of reflux in the development of signs and symptoms in chronic venous insufficiency. *Journal of vascular surgery*, 23(3), 504-510. [https://doi.org/10.1016/S0741-5214\(96\)80018-8](https://doi.org/10.1016/S0741-5214(96)80018-8)
- [16] Lee, S. H., & Kim, W. H. (2019). Superficial Vein Thrombosis and Severe Varicose Veins Complicating Venous Thromboembolism. *Journal of Cardiovascular Imaging*, 27(2), 154-155. DOI: <https://doi.org/10.4250/jcvi.2019.27.e14>
- [17] Leu, H. J., Vogt, M., Pfrunder, H., & Odermatt, B. F. (1991). Phleboscclerosis: disorder or disease? VASA. *Zeitschrift fur Gefasskrankheiten*, 20(3), 230-236. PMID: 1950139
- [18] Lim, C. S., & Davies, A. H. (2009). Pathogenesis of primary varicose veins. *Journal of British Surgery*, 96(11), 1231-1242. <https://doi.org/10.1002/bjs.6798>
- [19] Lim, C. S., Kiriakidis, S., Paleolog, E. M., & Davies, A. H. (2012). Increased activation of the hypoxia-inducible factor pathway in varicose veins. *Journal of vascular surgery*, 55(5), 1427-1439. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2011.10.111>
- [20] Litzendorf, M. E., & Satiani, B. (2011). Superficial venous thrombosis: disease progression and evolving treatment approaches. *Vascular Health and Risk Management*, 2011(7), 569-575. <http://dx.doi.org/10.2147/VHRM.S15562>
- [21] Lurie, F., Kistner, R. L., & Eklof, B. (2002). The mechanism of venous valve closure in normal physiologic conditions. *Journal of Vascular Surgery*, 35(4), 713-717. <https://doi.org/10.1067/mva.2002.121123>

- [22] Lyakhovs'kyi, V. I., Dem'yanyuk, D. H., Dudchenko, M. O., Bezkorovaynyy, O. M., Lyakhovs'ka, A. V., & Kravtsiv, M. I. (2012). Особливості діагностики та лікування варикотромбофлебиту нижніх кінцівок [Features of diagnosis and treatment of varicothrombophlebitis of the lower extremities]. *Клінічна хірургія - Clinical surgery*, (2), 48-51.
- [23] Magnusson, M., Kalebo, P., Lukes, P., Sivertsson, R., & Risberg, B. (1995). Colour Doppler ultrasound in diagnosing venous insufficiency a comparison to descending phlebography. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 9(4), 437-443. [https://doi.org/10.1016/S1078-5884\(05\)80012-7](https://doi.org/10.1016/S1078-5884(05)80012-7)
- [24] Melekhovets', YU. V., Mishura, V. V., & Melekhovets', O. K. (2021). Варикозна хвороба нижніх кінцівок: клініка, діагностика, лікування [Varicose veins of the lower extremities: clinic, diagnosis, treatment]. Суми: СумДУ - Sumy: Sumy State University.
- [25] Nafee, T., Gibson, C. M., Travis, R., Yee, M. K., Kerneis, M., Chi, G., ... & Goldhaber, S. Z. (2020). Machine learning to predict venous thrombosis in acutely ill medical patients. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*, 4(2), 230-237. <https://doi.org/10.1002/rth2.12292>
- [26] Naik, B., Kumar, M., Khanna, A. K., & Suman, P. K. (2016). Clinico-histopathological study of varicose vein and role of matrix metalloproteinases-1, matrix metalloproteinase-1 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in varicose vein formation. *Indian Journal of Pathology and Microbiology*, 59(1), 25.
- [27] Nychuk, M. V., & Tkachuk, O. S. (2019). Тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок: від етіології до профілактики [Thrombosis of the deep veins of the lower extremities: from etiology to prevention]. *Медичний форум - Medical forum*, (16), 69-75.
- [28] Pittaluga, P., Chastanet, S., Rea, B., & Barbe, R. (2009). Midterm results of the surgical treatment of varices by phlebectomy with conservation of a refluxing saphenous vein. *Journal of Vascular surgery*, 50(1), 107-118. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2008.12.067>
- [29] Raffetto, J. D., & Khalil, R. A. (2008). Mechanisms of varicose vein formation: valve dysfunction and wall dilation. *Phlebology*, 23(2), 85-98. DOI: 10.1258/phleb.2007.007027
- [30] Rusin, V. I., Korsak, V. V., & Popovich, J. M. (2017). Кількісна оцінка результатів лікування тромбозів системи нижньої порожнистої вени [Quantitative evaluation of the results of treatment of thrombosis of the inferior vena cava system]. *Ukrainian journal of surgery*, 2(33), 5-9. DOI: <https://doi.org/10.22141/1997-2938.2.33.2017.107644>
- [31] Sanchez, F. L., Roura, J. M. I., Carrasco, E. C., Gonzalez-Porras, J. R., Rodriguez, J. E., Nevarez, I. S., & Diaz Sanchez, S. (2014). Venous leg ulcer in the context of chronic venous disease. *Phlebology*, 29(4), 220-226. <https://doi.org/10.1177/0268355513480489>
- [32] Sansilvestri-Morel, P., Rupin, A., Badier-Commander, C., Kern, P., Fabiani, J. N., Verbeuren, T. J., & Vanhoutte, P. M. (2001). Imbalance in the synthesis of collagen type I and collagen type III in smooth muscle cells derived from human varicose veins. *Journal of vascular research*, 38(6), 560-568. <https://doi.org/10.1159/000051092>
- [33] Sidawy, A. P., & Perler, B. A. (2022). *Rutherford's Vascular Surgery and Endovascular Therapy*. (2-Volume Set). Elsevier Health Sciences.
- [34] Tauraginskii, R. A., Lurie, F., Simakov, S., Borsuk, D., & Mazayshvili, K. (2019). Gravity force is not a sole explanation of reflux flow in incompetent great saphenous vein. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*, 7(5), 693-698. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2019.04.012>
- [35] Venher, I. K., Chornen'kyi, M. V., Kostiv, S. YA., Zaporozhets', V. V., & Hnatko, V. V. (2011). Основні причини формування рецидиву варикозної хвороби вен нижніх кінцівок після хірургічного лікування [The main reasons for the recurrence of varicose veins of the lower extremities after surgical treatment]. *Шпитальна хірургія - Hospital Surgery*, (2), 18-23.
- [36] Wali, M. A., & Eid, R. A. (2002). Intimal changes in varicose veins: an ultrastructural study. *Journal of Smooth Muscle Research*, 38(3), 63-74. <https://doi.org/10.1540/jsmr.38.63>
- [37] Zalaquett, E., Gunabushanam, G., Vallejos, A., & Dahiya, N. (2023). Ultrasound Evaluation of Chronic Venous Insufficiency. *Ultrasound Quarterly*, 39(1), 2-9. DOI: 10.1097/RUQ.0000000000000634
- [38] Zhang, J., Liu, Q., Fang, Z., Hu, X., Huang, F., Tang, L., & Zhou, S. (2016). Hypoxia induces the proliferation of endothelial progenitor cells via upregulation of Apelin/APLNR/MAPK signaling. *Molecular Medicine Reports*, 13(2), 1801-1806. <https://doi.org/10.3892/mmr.2015.4691>
- [39] Zhao, R., Feng, J., & He, G. (2016). Hypoxia increases Nrf2-induced HO-1 expression via the PI3K/Akt pathway. *Frontiers in Bioscience-Landmark*, 21(2), 385-396. DOI: 10.2741/4395
- [40] Zollmann, P., Zollmann, C., Zollmann, P., Veltman, J., Kerzig, D., Doerler, M., & Stucker, M. (2017). Determining the origin of superficial venous reflux in the groin with duplex ultrasound and implications for varicose vein surgery. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*, 5(1), 82-86. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2016.10.001>

MODERN IDEAS ABOUT THE MECHANISMS OF DEVELOPMENT OF VALVULAR INSUFFICIENCY IN CHRONIC VENOUS INSUFFICIENCY

Pavuk F. M., Borsenko M. I., Popovych N. M., Rusyn V. V.

Annotation. Despite the improvement of methods of diagnosis and treatment of chronic venous insufficiency of the lower extremities, this problem remains relevant and not fully resolved. The confirmation is a large percentage of patients with trophic changes, as a result of deep disorganization of the venous wall and valves in the system of deep and superficial veins. The purpose of this article is to conduct a literature analysis of the various mechanisms of the development of valvular insufficiency in order to improve the treatment of patients with chronic venous insufficiency. A scientific search was carried out for the period from 2000 to 2022 according to the primary search strategy "valvular failure of the veins of the lower extremities", and the AND/OR combination in the scientific databases MEDLINE (PubMed), Scopus, Web of Science. Among practicing doctors, there are two views on the initial levels of the formation of valvular insufficiency in varicose disease: the beginning of varicose transformation is associated with the expansion of individual venous branches, and the failure of the main trunks of the subcutaneous veins joins much later. Another factor in the pathogenesis of trophic changes in chronic venous diseases is changes in the viscoelastic properties of the walls of deep veins, which lead to valvular insufficiency and impaired venous outflow. The main cause of trophic ulcers in patients with chronic venous insufficiency is the formation of persistent pathological vertical reflux in the system of deep and superficial veins and the presence of horizontal reflux at the level of communicating and penetrating veins of the lower third of the thigh. Orthostatic venous stasis causes a progressive violation of venous hemodynamics and leads to deterioration of microcirculation and disruption of tissue nutrition.

Keywords: chronic venous insufficiency, post-thrombotic syndrome, reflux, valvular insufficiency.