

## Рецидив варикозной болезни нижних конечностей

© Г.В. ЯРОВЕНКО, А.В. ФЕСЮН

Самарский государственный медицинский университет, ул. Чапаевская, д. 89, Самара, 443099, Российская Федерация

*Согласно современным сведениям, признаки хронического заболевания вен отсутствуют лишь у 15,9% людей. Наблюдая за клиническими проявлениями последних лет, прослеживается тенденция к увеличению числа людей с заболеваниями вен и, к сожалению, растет число молодых пациентов (имеются данные о том, что школьники старших классов имеют признаки варикозной трансформации в 10-15%). Полиморфизм матричной металлопротеиназы - 12 является ключевым звеном патогенеза варикозной болезни.*

*Нами проведены обследования 50 пациентов. Средний возраст  $43,7 \pm 15,9$  лет, из них женщин 32, мужчин 18 человек. Методом серийной выборки все пациенты с классом варикозной болезни C2-C6 (CEAP-классификатора) были разделены на две группы: I группа (n=20) — с рецидивом варикозной болезни; II группа (n=30) — пациенты обратившиеся с варикозной болезнью впервые. Исключение составили больные с перенесенным тромбозом глубоких вен. Использовалась ультразвуковая диагностика магистральных вен нижних конечностей и геномный анализ образцов крови пациентов.*

*Полученные результаты подтверждают, что у пациентов I группы ген MMP-12 встречается в 80% случаев (гомо- и гетерозиготной вариации), тогда как во II группе только в 33,3% случаев. Критерий согласия Пирсона - 10,4 (критическое значение критерия — 6,63). Уровень значимости искомой взаимосвязи соответствует  $p < 0,01$ . Статистическая значимость частоты рецидива варикозной болезни и гена MMP-12 была нами установлена с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена, который равен 1,000 (критическое значение критерия — 0,398). Зависимость признаков статистически значима, при  $p < 0,05$ .*

**Ключевые слова:** варикозная болезнь нижних конечностей, матричная металлопротеиназа - 12, ультразвуковое исследование

## Relapse of Varicose Veins of Lower Extremities

© G.V. YAROVENKO, A.V. FESUN

Samara state medical University, 89 Chapayevskaya str., Samara, 443099, Russian Federation

*According to modern data, there are no signs of chronic venous disease in only 15.9% of people. Observing the clinical data of recent years, there is a tendency to increase the number of people with venous diseases and, unfortunately, the number of young patients is increasing (there are data that schoolchildren of the senior classes have signs of varicose transformation in 10-15%). Polymorphism of matrix metalloproteinase-12 is a key link in the pathogenesis of varicose veins.*

*We conducted surveys of 50 patients. The average age is  $43.7 \pm 15.9$  years, of them women 32, men 18 people. All patients with the class C2-C6 varicose veins (CEAP-classifier) were divided into two groups by the method of serial sampling: group I (n = 20) - with relapse of varicose veins; Group II (n = 30) - patients treated with varicose disease for the first time. The only exception was patients with previous vein thrombosis. Ultrasound diagnosis of the main veins of the lower extremities and genomic analysis of blood samples of patients was used.*

*The obtained results confirm that in patients of the I group the MMP-12 gene occurs in 80% of cases (homo- and heterozygous variation), whereas in group II only in 33.3% of cases. The Pearson consensus criterion is 10.4 (the critical value of the criterion is 6.63). The significance level of this relationship corresponds to  $p < 0.01$ . The statistical significance of the frequency of recurrence of varicose disease and the MMP-12 gene was established using the Spearman rank correlation coefficient, which is equal to 1,000 (criterion value is 0.398). Dependence of signs is statistically significant, with  $p < 0.05$ .*

**Key words:** varicose disease of the lower extremities, matrix metalloproteinase - 12, ultrasonography

Международные исследования показывают, что признаки хронической венозной недостаточности отсутствуют лишь у 15,9% людей [1]. Наблюдая за клиническими данными последних лет, прослеживается тенденция к увеличению числа людей с заболеваниями вен. К сожалению, растет число молодых пациентов (имеются сведения о том, что школьники старших классов имеют признаки варикозной трансформации вен в 10-15%).

В последнее десятилетие уделяется большое внимание изучению связи варикозной болезни с геномом и связано это, в первую очередь, с высокой распространенностью, частыми рецидивами и омоложением

заболевания. По нынешним представлениям основу патогенеза варикозной болезни составляют генетические нарушения в регулировании синтеза компонентов структуры трехмерного внеклеточного матрикса [2, 6].

Эндотелиоциты и макрофаги синтезируют ферменты, которые отвечают за активацию протеолиза, что ведет к разрушению сети матричной структуры. В настоящий момент самым эффективным способом лечения варикозной болезни является оперативный, хотя и он дает высокое число послеоперационных рецидивов - 55-80% случаев.

Выделяют истинные рецидивы — это когда рецидив возник в результате неадекватного, либо неполного первичного лечения по причинам, например, тактических ошибок и ложные — рецидив, как следствие продолжающегося развития варикозной болезни по различным, не относящимся к хирургической тактике причинам.

ММР-12 относится к семейству внеклеточно существующих цинк-зависимых эндопептидаз, способных разрушать различные типы белков внеклеточного матрикса. Одна из функций ММР-12 - гидролиз эластина, который так же как и коллаген, обеспечивает трехмерность сети белковых волокон матрикса в межклеточном веществе соединительной ткани [3]. Кроме того, становится все более очевидным, что протеолиз внеклеточного матрикса не является исключительной функцией ММР и их единственной сферой влияния [4].

При варикозной болезни происходит пролиферация, реорганизация и миграция гладкомышечных клеток в интиму сосудов, чрезмерное увеличение активности ММР и уменьшение активности ее тканевых ингибиторов.

Происходит потеря эластина и разрыв в структуре коллагеновых волокон [2, 5]. Стенка вен, после их варикозного расширения дилатируется, тонус ее уменьшается, ибо гладкомышечные клетки теряют способность к дифференцировке и хуже взаимодействуют между собой. Отмечено, что большинство современных методов лечения используются в поздних стадиях варикозной болезни нижних конечностей. Неудача или повторение некоторых из текущих стратегий лечения во многом связана с тем, что большинство из этих методов предназначены для лечения проявлений, а не причины заболевания. В настоящее время разрабатываются лекарственные препараты, мишенью для которых является ММР. Существует различное число ингибиторов ММР для таргетной терапии различных патологических состояний, вызванных мутацией этого гена. Но из-за того, что слишком велико число молекулярных путей взаимодействия ММР, широкая субстратная специфичность, экспрессия в разных тканях и органах — это не дает возможность препаратам пройти клинические испытания. Только один ингибитор ММР одобрен FDA- это доксициклин.

Цель исследования - определить взаимосвязь мутаций в гене ММР-12 (матриксной металлопротеиназы - 12) с частотой возникновения ложных рецидивов варикозной болезни нижних конечностей.

### Материалы и методы

Использовалась ультразвуковая диагностика магистральных вен нижних конечностей и геномный анализ образцов крови 50 человек, которые находились на лечении в сосудистом отделении клиники и кафедры госпитальной хирургии клиник СамГМУ.

Средний возраст пациентов  $43,7 \pm 15,9$  лет, из них женщин 32, мужчин 18 человек. Методом серийной выборки все пациенты с классом варикозной болезни С2-С6 (СЕАР-классификатора) были разделены на две группы: I группа (n=20) — с рецидивом варикозной болезни; II группа (n=30) — пациенты, которые обратились с варикозной болезнью впервые. Исключение составили пациенты с перенесенным тромбозом глубоких вен в анамнезе.

Методом комбинированной ультразвуковой диагностики нами изучены анатомические особенности исследуемых венозных сосудов, состояние стенок, паравазальных структур, диаметр вен, наличие и функционирование клапанов, направленность и скорость кровотока.

Для выделения DNA нами использовался «классический» фенол-хлороформный метод. Принцип метода заключается в разделении фаз раствора DNA и фенол-хлороформной смеси и удалении вместе с фенольной и хлороформными фазами белков и полисахаридов. Метод относительно недорогой и обеспечивает большой выход DNA. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) с аллель-специфичными праймерами в формате реального времени позволяет определять эффективно и качественно мутацию в геномных DNA у обследуемых пациентов.

### Результаты и их обсуждение

Анализируя полученные данные, нами выявлено, что изначально объемный кровоток по поверхностной бедренной вене составлял -  $153 \pm 0,98$  мл/мин, по глубокой бедренной вене -  $91,43 \pm 0,51$  мл/мин, по большой подкожной вене - 109,5 мл/мин, при диаметре сосуда  $0,58 \pm 0,11$  см. По подколенной вене -  $56,5 \pm 0,44$  мл/мин, при диаметре  $0,78 \pm 0,05$  см. Зафиксированы изменения магистрального кровотока в раннем послеоперационном периоде у пациентов варикозной болезнью нижних конечностей всех классов, но более значимые в классах С3-С4. Отмечалось ускорение объемного кровотока по поверхностной бедренной вене до  $179,09 \pm 1,37$  мл/мин, по глубокой вене бедра до  $126,38 \pm 0,66$  мл/мин и по подколенной вене до  $78,0 \pm 0,97$  мл/мин.

Полиморфизм гена ММР-12: 10 пациентов (50%) I группы имеют гомозиготную вариацию, 6 (30%) – гетерозиготную. У 4 (20%) зафиксировано отсутствие гена. В группе контроля у 4 (13,3%) пациентов данный ген выявлен в гомозиготной форме, у 6 (20%) - в гетерозиготной, а у 20 пациентов (66,7%) зафиксировано его отсутствие.

Оценивая состояние паравазальных структур, стенок магистральных сосудов и клапанного аппарата нами установлено, что у пациентов, как I так и II группы, имеющих ген ММР-12 в гетерозиготном варианте (6 человек), изначально присутствовала дилатация берцовых и подколенной вены ( $5,4 \pm 0,3$  мм и  $10,7 \pm 0,24$  мм соответственно) с относительной клапанной недостаточностью, наличием кратковременного рефлюкса

и с замедлением эвакуации крови из глубокой венозной системы.

У пациентов I группы ген MMP-12 встречался в 80% случаев (гомо- и гетерозиготной вариации), тогда как во II группе только в 33,3% случаев. Критерий согласия Пирсона - 10,4 (критическое значение критерия — 6,63), что подтверждает статистическую значимость частоты рецидива варикозной болезни и гена MMP-12. Уровень значимости данной взаимосвязи соответствует  $p < 0,01$ .

Нами так же изучен коэффициент ранговой корреляции Спирмена для определения взаимосвязи между классом варикозной болезни и частотой выявляемости мутаций в гене MMP - 12. Искомый коэффициент равен 1,000 с числом степеней свободы 23 и критическим значением критерия Спирмена 0,398 (зависимость признаков статистически значима при  $p < 0,05$ ).

### Выводы

Проанализировав полученные данные, мы установили взаимосвязь полиморфизма гена MMP-12 с частотой рецидива варикозной болезни. Исходя из значений коэффициента согласия Пирсона и коэффициента ранговой корреляции Спирмена следует, что частота

### Список литературы

1. Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М., Лыткин М.И. *Основы клинической флебологии*. М., Медицина. 2005; 384.
2. Шадрина А.С., Сметанина М.А., Шонов О.А. Выявление полиморфных вариантов генов, ассоциированных с риском варикозной болезни нижних конечностей у русских жителей России. *Флебология*. 2016; 2-10: 68-73.
3. Amalinei C. Matrix metalloproteinase involvement in pathologic conditions. *Romanian J. Morphology Embriology*. 2010; 51: 2: 215-228.
4. Visse R., Nagase H. Matrix Metalloproteinase and Tissue Inhibitors of Metalloproteinase: Structure, Function and Biochemistry. *Circulation Research*. 2003; 92: 827-830.
5. Шевела А.И., Новак Е.В., Серяпина Ю.В., Морозов В.В. Полиморфные варианты генов матриксных металлопротеиназ и VEGF - предикторы варикозной болезни. *Фундаментальные исследования*. 2014; 10-7: 1399-1403.
6. Le N.T. The dual personalities of matrix metalloproteinase. *Front Biosci*. 2007; 12: 1475-1487.

### Информация об авторах

1. Яровенко Галина Викторовна - д.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии Самарского государственного медицинского факультета, e-mail: yarovenko\_galina@mail.ru
2. Фесюн Алексей Витальевич - студент 6 курса Самарского государственного медицинского факультета, e-mail: Alexey400074@yandex.ru

### Цитировать:

Яровенко Г.В., Фесюн А.В. Рецидив варикозной болезни нижних конечностей. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии* 2018; 11: 3: 183-185. DOI: 10.18499/2070-478X-2018-11-3-183-185.

### To cite this article:

Yarovenko G.V., Fesun A.V. Relapse of Varicose Veins of Lower Extremities. *Journal of experimental and clinical surgery* 2018; 11: 3: 183-185. DOI: 10.18499/2070-478X-2018-11-3-183-185.

встречаемости в популяции людей с гетерозиготной мутацией в гене MMP-12 значительно выше, что может свидетельствовать о менее благоприятном прогнозе течения этого заболевания. Также важно отметить, что различные полиморфизмы гена MMP-12 могут быть своего рода ранним диагностическим маркером изменений, как в венозной стенке, так и во внеклеточном матриксе, а имея под рукой эти диагностические данные и результаты клинического обследования пациента можно выбрать более удачную тактику лечения, а иногда и принять превентивные меры. Понимание молекулярной основы образования варикозной болезни и MMP-индуцированных изменений функции стенки вен даст ценную информацию о механизмах, связанных с развитием и прогрессированием сердечно-сосудистых заболеваний.

Дальнейшее исследование молекулярных механизмов поможет выявить более эффективные мероприятия при варикозной болезни нижних конечностей.

### Дополнительная информация

#### Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

### References

1. Shevchenko YuL, Stoiko YuM, Lytkin MI. *Osnovy klinicheskoi flebologii*. M., Meditsina. 2005; 384. (in Russ.)
2. Shadrina AS, Smetanina MA, Shonov OA. Identification of polymorphic variants of genes associated with the risk of varicose disease of lower extremities in the Russian inhabitants of Russia. *Flebologiya*. 2016; 2-10: 68-73. (in Russ.)
3. Amalinei C. Matrix metalloproteinase involvement in pathologic conditions. *Romanian J. Morphology Embriology*. 2010; 51: 2: 215-228.
4. Visse R., Nagase H. Matrix Metalloproteinase and Tissue Inhibitors of Metalloproteinase: Structure, Function and Biochemistry. *Circulation Research*. 2003; 92: 827-830.
5. Shevela AI, Novak EV, Seryapina YuV, Morozov VV. Polymorphic gene variants of matrix metalloproteinases and VEGF - predictors of varicose veins. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2014; 10-7: 1399-1403. (in Russ.)
6. Le N.T. The dual personalities of matrix metalloproteinase. *Front Biosci*. 2007; 12: 1475-1487.

### Information about the Authors

1. Galina Viktorovna Yarovenko - M.D., associate Professor of hospital surgery Department Samara state medical University, e-mail: yarovenko\_galina@mail.ru
2. Alexey Vitalievich Fesun - student of 6th cours, Samara state medical University, e-mail: Alexey400074@yandex.ru