

Леухненко И.Н.¹, Теплякова О.В.^{1,2}, Гришина И.Ф.²

Особенности адаптивных реакций правого желудочка и сосудов малого круга кровообращения в ответ на вертикализацию у пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей

1 - Медицинское объединение "Новая больница", г. Екатеринбург; 2 - Кафедра поликлинической терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики ГОУ ВПО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Екатеринбург

Leuhnenko I.N., Tepljakova O.V., Grishina I.F.

Features of adaptive responses of the right ventricle and the pulmonary vascular circulation in orthostasis in patients with lower extremity venous disease

Резюме

В исследование включено 34 пациента, страдающих варикозной болезнью нижних конечностей (ВБНК), контрольная группа 36 здоровых мужчин. Клиническая оценка выполнена в соответствии с классификацией CEAP. Анализировался индекс массы тела (ИМТ) пациентов. Всем проведено дуплексное сканирование вен нижних конечностей, оценивались суммарные диаметры перфорантных вен (Σ Дпв), измеренных на уровне фасции. Всем выполнялась эхокардиографическое исследование в клиностазе и ортостазе, при этом оценивали подвижность латерального края трикуспидального кольца, фракцию укорочения площади правого желудочка (ПЖ), индекс периферического легочного сопротивления (PVR), отношение пиковой скорости раннедиастолического наполнения правого желудочка к пиковой скорости раннего расслабления миокарда в области латеральной части фиброзного кольца трикуспидального клапана. Методом площадь-длина вычислены конечно диастолический объем ПЖ, ударный объем ПЖ, фракция выброса ПЖ. В результате проведенного исследования установлено, что гиперкинетическая реакция на вертикализацию встречается чаще у лиц с повышенным ИМТ и ассоциируется с увеличением Σ Дпв. У лиц, страдающих ВБНК, наблюдалось парадоксальное повышение PVR.

Ключевые слова: Варикозная болезнь, ударный объем, ортостатическая проба

Summary

34 patients with lower extremity venous disease (LEVD) were included in the study. 36 healthy men were included in the control group. Clinical evaluation was made in accordance with the CEAP classification. All patients underwent duplex scanning of the lower extremities veins with the measurement of the total diameter of the perforating veins (Σ Dpv) measured at the fascia level. Also, all patients underwent echocardiography in klinostasis and orthostasis. And mobility of the tricuspid ring (TARSE) lateral edge, fraction of the right ventricle area shortening (FAC), index of peripheral pulmonary resistance (PVR) were estimated. End-diastolic volume (EDV ml), stroke volume (SV ml), right ventricular ejection fraction (RVEF%) were calculated by area-length method. The study found that hyperkinetic reaction to verticalization is more common in individuals with increased body mass index, and is associated with an increase in Σ Dpv. Paradoxical increase of PVR was observed in patients with LEVD.

Keywords: Varicose veins, stroke volume, orthostatic test.

Введение

В последнее время достаточно большое внимание уделяется изучению структурно-функциональной особенностей сердца у пациентов, страдающих варикозной

болезнью нижних конечностей [1,2], а также оценке риска сердечно-сосудистых событий при ассоциации с данным заболеванием [3,4]. Проведенные нами ранее исследования изменений структурно-функциональных

характеристик правых камер сердца у пациентов, страдающих варикозной болезнью нижних конечностей [5], показали, что при оценке результатов может возникнуть ряд ограничений. Так было показано, что стандартная эхокардиография не в полной мере отражает особенности функционирования правого желудочка и сосудов малого круга кровообращения у данной группы пациентов, поскольку выполняется в горизонтальном положении пациента, что ограничивает оценку степени нарушения венозного возврата. С нашей точки зрения, именно поэтому мы не смогли в полной мере объяснить причины формирования гипертрофии передней стенки правого желудочка, основываясь только на результатах стандартной эхокардиографии. Следует признать, что нестационарные режимы работы сердечно-сосудистой системы могут приводить к формированию различных гемодинамических профилей [6,7] и ассоциироваться с различными формами ремоделирования сердца [Сыркин]. Кроме того, в проведенных ранее экспериментальных работах было показано, что в некоторых клинических ситуациях систолическая дисфункция манифестирует именно в отстатсе [8,9]. Таким образом, изучение особенностей внутрисердечной гемодинамики в ортостазе у пациентов, страдающих варикозной болезнью нижних конечностей, будет способствовать выявлению причин ремоделирования правого желудочка у данной категории больных.

Цель работы - изучить характер реакции сосудов малого круга кровообращения и особенности изменения систолической функции правого желудочка (ПЖ) при переходе в ортостатическое положение пациентов, страдающих варикозной болезнью нижних конечностей (ВБНК).

Материалы и методы

В исследование включено 70 мужчин. Основную группу составили 34 пациента 36,70±10,03 лет, страдающих варикозной болезнью нижних конечностей (ВБНК), средние значения индекса массы тела (ИМТ) составили 27,11±4,98 кг/м². В контрольную группу включены 36 мужчин в возрасте 39,70±10,98 лет, у которых клапанная недостаточность магистральных стволов подкожных вен нижних конечностей исключена при проведении дуплексного сканирования вен нижних конечностей (ДСВНК); средние значения ИМТ в данной группе составили 26,08±2,99 кг/м². Все участники исследования осмотрены сосудистым хирургом. Клиническая оценка состояния вен нижних конечностей проведена по классификации CEAP (2004 г.). В основной группе двадцать шесть пациентов имели C1EрAspPr стадию ВБНК, восемь C2EрAspPr; двое C3EрAspPr стадию ВБНК. Исследование проводилось с соблюдением требований Хельсинкской декларации прав пациента.

Критериями исключения из исследования явились: артериальная гипертензия, гемодинамически значимые пороки сердца, ИБС, сахарный диабет, курение, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, повышение уровня холестерина, триглицеридов и липопротеидов низкой плотности.

Всем пациентам проводили дуплексное сканирование вен нижних конечностей (ДСВНК) и эхокардиографическое исследование на аппарате VIVID 3. ДСВНК проводилось в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению хронических заболеваний вен нижних конечностей [10]. С помощью компрессионных проб оценивали наличие рефлюкса по поверхностным венам нижних конечностей (в положении стоя), с помощью компрессионных проб и маневра Вальсальвы - рефлюкс по глубоким венам нижних конечностей (в положении лежа). Патологическим считался рефлюкс продолжительностью более 0,5 с. В случае несостоятельности больших подкожных вен их диаметр оценивали в вертикальном положении на уровне сафенофemorального соустья в верхней и средней трети бедра, а также в верхней и средней трети голени. При несостоятельности малых подкожных вен их диаметр измеряли в вертикальном положении на уровне сафеноподколенного соустья в верхней и средней трети голени.

Нами дополнительно анализировалась информация о характере патологической анатомии вен нижних конечностей. С этой целью оценивались суммарные диаметры магистральных стволов БПВ на бедре (ΣD), суммарные диаметры перфорантных вен ($\Sigma D_{пв}$), измеренных на уровне фасции [11].

Проведенные ранее исследования показали, что при переходе человека из горизонтального в вертикальное положение отсутствует баланс между артериальным и венозным кровотоком [12], поэтому для оценки венозного возврата в большом круге кровообращения в горизонтальном и вертикальном положении нами проведен анализ показателей систолической функции правого желудочка (ПЖ). С этой целью на основании руководства по эхокардиографии американской эхокардиографической ассоциации (2010) мы оценили следующие параметры: подвижность латерального края трикуспидального кольца (TAPSE, мм), фракция укорочения площади правого желудочка (FAC, %). Дополнительно измерялся индекс периферического легочного сопротивления (PVR).

С целью косвенной оценки конечного диастолического давления в правом желудочке использовали отношение пиковой скорости ранне-диастолического наполнения правого желудочка к пиковой скорости раннего расслабления миокарда в области латеральной части фиброзного кольца трикуспидального клапана (E/E'), (ед.)

Для расчета конечного диастолического объема ПЖ (КДОПЖ, мл), ударного объема ПЖ (УОПЖ, мл), фракции выброса ПЖ (ФВПЖ, %) была использована формула R.A. Levin, изначально адаптированная для двухплоскостной ангиографии и полученная путем аппроксимации геометрии ПЖ ($V=2/3 R_{Varea} \times LRVOT$, где R_{Varea} - площадь ПЖ, измеренная в четырехкамерной позиции, а $LRVOT$ - максимальное расстояние от середины трикуспидального кольца до эндокардиальной поверхности выходного тракта; короткая ось левого желудочка, сечение на уровне створок аортального клапана) [13].

Таблица 1. Динамика показателей систолической функции правого желудочка у пациентов с учетом варикозной болезнью нижних конечностей при проведении пробы с вертикализацией.

Показатель	Горизонтальное положение		Ортостаз		P			
	Пациенты с ВБНК, n=34 (1)	Контрольная группа, n=36(2)	Пациенты с ВБНК, n=34 (3)	Контрольная группа, n=36 (4)	1-2	1-3	2-4	P*
PVR	0,136±0,027	0,127±0,030	0,172±0,029	0,113±0,032	0,34	0,11	0,111	<0,001
TAPSE, мм	30,58±3,11	28,47±4,86	23,71±7,19	24,12±5,84	0,034	<0,001	0,001	0,006
КДОПЖ, мл	86,20±25,03	77,04±19,05	60,15±21,25	70,4±23,81	0,086	<0,001	0,197	0,005
УОПЖ, мл	47,29±15,55	42,99±14,30	30,31±13,77	36,37±15,59	0,23	<0,001	0,042	<0,001
ФВПЖ, %	54,75±7,57	52,74±18,78	47,78±11,95	52,76±10,11	0,56	0,006	0,99	0,064
ФАС, %	44,60±7,30	46,26±7,84	41,01±9,22	44,45±10,51	0,36	0,079	н.д.	0,325

Примечание: P - различия между динамикой показателей пациентов основной группы и группы сравнения при переходе из горизонтального положения в ортостаз (для оценки использован парный критерий Стьюдента)*

Вычисления реализованы с помощью лицензионного пакета программ STATISTICA 10.0. Полученные результаты представлены в формате Mean±StD. Для определения различий использовали парный критерий Стьюдента. Сравнение выборок по качественным признакам проводилось по критерию χ^2 . Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты, характеризующие систолическую функцию ПЖ у пациентов в горизонтальном и вертикальном положении, представлены в табл.1. При сравнении исходных показателей систолической функции правого желудочка (ПЖ) в горизонтальном положении у пациентов, страдающих ВБНК, мы наблюдали достоверно более высокие значения TAPSE и ТПСЖ и тенденцию к увеличению показателей КДОПЖ, что может свидетельствовать о хронической объемной перегрузке правых камер у данной категории пациентов. Гиперволемический тип гемодинамики у пациентов, страдающих ВБНК, может сохраняться достаточно длительно (к примеру, во время сна) и определять формирование ремоделирования правого желудочка и развитие гипертрофии ПСПЖ, которую мы наблюдали у пациентов, страдающих ВБНК, средние значения данного показателя в основной группе составили $0,53 \pm 0,07$ см, тогда как в контрольной группе $0,449 \pm 0,07$ см ($p < 0,05$). Но для оценки гемодинамического профиля пациентов с клапанной недостаточностью поверхностных вен нижних конечностей требуется также его оценка при переводе пациентов в положение ортостаза, поскольку в данном состоянии человек проводит существенную часть своей жизни.

При вертикализации у здоровых участников исследования индекс PVR не изменялся. В то же время, средние значения индекса PVR в группе пациентов, страдающих ВБНК, при вертикализации достоверно увеличились и составили в среднем до $172 \pm 0,029$.

Средние значения показателей TAPSE, КДОПЖ, УОПЖ в вертикальном положении снизились в обеих группах, но в основной группе изменение данных показателей было более существенным и различия в динамике этих показателей приобрели характер статистической достоверности в сравнении с группой контроля при использовании в статистическом анализе парного критерия Стьюдента. Также наблюдалась тенденция к более выраженному снижению ФВПЖ $p < 0,1$. Существенных различий в изменении показателей ФАС, ФВПЖ не наблюдалось.

Важно отметить, что, несмотря на снижение средних значений TAPSE, КДОПЖ, УОПЖ при вертикализации пациентов, независимо от их принадлежности к той или иной исследуемой группе, у части мужчин данные показатели, напротив, возрастали в вертикальном положении, что косвенно свидетельствует о усилении венозного возврата в ортостазе у данных пациентов. Таким образом можно выдвинуть гипотезу о формировании различных гемодинамических профилей в исследуемых нами группах. С целью анализа факторов, ассоциирующихся с гиперкинетическим и гипокинетическим типом реакции венозной гемодинамики на вертикализацию мы дополнительно разделили участников исследования на группы пациентов, характеризующихся увеличением УОПЖ – как одного из основных показателей центральной гемодинамики малого круга [14], и группы пациентов, характеризующихся снижением УОПЖ в вертикальном положении (табл. 2).

Анализ исследуемых показателей в группах с различной реакцией на вертикализацию показал, что пророст или снижение УОПЖ в вертикальном положении у участников исследования не зависели от показателей внутрисердечной гемодинамики. Мы не наблюдали достоверных различий между группами в средних значениях показателей TAPSE, ФВПЖ, ФАС, E/E'.

Таблица 2. Изменение показателей систолической функции правого желудочка при вертикализации пациентов с различным типом венозной гемодинамики

Показатель	Пациенты с ВБНК		Контрольная группа		P	
	Гипокинетический тип, n=29 (1)	Гиперкинетический тип, n= 4 (2)	Гипокинетический тип, n= 19 (3)	Гиперкинетический тип, n= 18 (4)	1-2	3-4
Возраст, лет	37,09±10,11	36,49±14,43	36,27±11,79	36,78±9,47	0,81	0,72
ТАРСЕ, мм	30,59±3,19	30,52±2,88	27,88±5,25	29,05±4,51	0,88	0,47
ФВПЖ, %	54,82±7,86	54,01±5,77	57,35±9,29	48,12±24,39	0,78	0,157
ФАС, %	44,0,8±7,63	48,51±0,57	46,92±7,27	45,04±8,28	0,29	0,47
Е/Е'	4,54±1,57	4,81±0,21	4,53±1,31	4,99±1,33	0,74	0,34
ИМТ, кг/м ²	25,77±3,66	25,21±1,09	24,81±2,99	29,28±6,33	0,72	0,011
Суммарный диаметр БПВ, мм	8,81±2,37	10,19±2,37	7,12±1,93	7,39±1,59	0,23	0,78
Суммарный диаметр несостоятельных перфорантов, мм	7,74±3,78	12,80±0,43	0	0	0,01	-
КДОПЖ в клиностазе, мл	89,47±24,79	59,02±29,29	79,02±21,76	75,19±16,23	0,108	0,57
КДОПЖ в ортостазе, мл	62,65±25,67	58,01±1,15	61,04±20,62	79,99±22,87	0,72	0,013

В то же время, у мужчин с нормальным состоянием вен нижних конечностей увеличение УОПЖ при вертикализации ассоциировалось с более высоким ИМТ: средние значения ИМТ в данной группе участников исследования составили 29,28±6,33 кг/м², тогда как у пациентов с гипокинетическим типом гемодинамики и нормальным состоянием вен нижних конечностей 24,81±2,99 кг/м² (p=0,011). В то же время увеличение УОПЖ при вертикализации пациентов, страдающих ВБНК, не было связано с повышенным ИМТ.

Гиперкинетический тип кровообращения у пациентов с ВБНК ассоциировался с большим диаметром стволов БПВ: 10,19±2,37 мм против 8,81±2,37 мм у лиц с ВБНК с гипокинетическим вариантом (различия не достигли статистической значимости в связи с небольшим объемом выборки). Еще большее значение приобрел суммарный диаметр несостоятельных перфорантов вен (12,80±0,43 мм против 7,74±3,78 мм, соответственно; p=0,01).

Исходно, в клиностазе самые низкие показатели КДОПЖ были выявлены у пациентов с ВБНК и гиперкинетическим ответом на вертикализацию (59,02±29,29 мл). В то же время у пациентов с ВБНК и гипокинетическим ответом мы наблюдали наибольшие значения КДОПЖ (в среднем 89,47±24,79 мл). При вертикализации происходит снижение показателя КДОПЖ в группах пациентов с гипокинетическим вариантом независимо от наличия ВБНК и отсутствие существенных изменений КДОПЖ в группах с гиперкинетическим вариантом.

В целом, гиперкинетическая реакция у здоровых мужчин ассоциировалась с повышением массы тела (коэффициент корреляции 0,43, p<0,05), а изменение ударного объема при вертикализации имело обратную зависимость от суммарного диаметра несостоятельных перфорантов (коэффициент корреляции -0,31, p<0,05).

Венозная система является самым важным резервуаром крови в организме человека [14], поэтому пато-

логическое нарушение процессов депонирования крови не может не оказывать влияния на формирование морфофункциональных особенностей сердца. В настоящее время ряд авторов предприняли попытки оценить риск развития сердечно-сосудистых событий у пациентов, страдающих ВБНК [3,4], определить степень нарушения систолической и диастолической функции желудочков сердца у данной категории лиц [1]. Но далеко не все особенности гемодинамики, формирующиеся на фоне клапанной недостаточности вен нижних конечностей, можно оценить с помощью стандартной эхокардиографии. Известно, что клинические проявления венозной гипертензии у пациентов, страдающих ВБНК, манифестируют преимущественно в вертикальном положении [15]. На наш взгляд, проведение дополнительного эхокардиографического исследования в ортостазе может более наглядно отражать патологические особенности центральной гемодинамики у данной категории пациентов.

Нами установлено, что переход из горизонтального положения в вертикальное у большинства здоровых участников сопровождался снижением индекса периферического легочного сопротивления, в то время, как в группе пациентов, страдающих ВБНК, средние значения индекса PVR в ортостазе увеличились. Мы предлагаем следующую гипотезу, объясняющую данное наблюдение. Известно, что венозная кровь варикозно расширенных вен содержит повышенный уровень одного из важнейших вазоконстрикторов эндотелина-1 [16,17]. При вертикализации происходит усиление кровотока в системе нижней полой вены, и венозная кровь, обогащенная эндотелином-1 поступает в систему легочной артерии, что и обуславливает повышение сосудистого сопротивления в системе малого круга кровообращения. Также следует подчеркнуть, что эндотелин-1 является биологически активным веществом, определяющим характер ремоделирования сердца [18,19]. Не исключено, что именно вазоконстрикторная реакция мелких ветвей легочной ар-

грии при перемене положения тела является одним из факторов, связанных с последующим формированием гипертрофии миокарда ПЖ у данной категории пациентов.

С другой стороны, повышение индекса PVR в вертикальном положении может быть следствием компенсаторной реакции капиллярного русла системы легочной артерии на ортостатическую гиповолемию. Так, Ткаченко Б. И. с соавт., смоделировав модель животного с выраженным снижением венозного возврата, показали, что замедление поступления крови в систему легочной артерии сопровождается повышением легочного сосудистого сопротивления [20]. В нашем исследовании при вертикализации участников мы наблюдали уменьшение средних значений показателей TAPSE, КДОПЖ, УОПЖ, и снижение этих показателей было достоверно более выражено в группе пациентов, страдающих ВБНК. Мы предполагаем, что физиологический механизм поддержания перфузионного давления в условиях снижения венозного возврата, описанный Ткаченко Б. И. и соавт., может манифестировать при вертикализации у пациентов, страдающих ВБНК.

Таким образом, повышение средних значений индекса PVR в основной группе может быть объяснено гуморальными и гемодинамическими особенностями, которые свойственны пациентам с ВБНК. Данные особенности создают условия для формирования гипертрофии миокарда ПЖ.

Мы обнаружили, что у части пациентов переход из горизонтального положения в вертикальное, напротив, сопровождался увеличением УОПЖ. В нашем исследовании у здоровых людей данный тип гиперкинетической реакции венозной системы на вертикализацию зависел от повышения массы тела, а у пациентов, страдающих ВБНК ассоциировался с большим диаметром магистральных стволов подкожных вен и большими диаметрами несостоятельных перфорантных вен.

Не исключено, что гипердинамический тип венозного возврата может быть обусловлен усиленной работой мышечной венозной помпы нижних конечностей у данной категории пациентов. Так, Van Rij A.M. и соавт., которые провели 934 пациентам с ВБНК аэроплатизмографию обнаружили, что повышение работы венозной помпы мышц голени ассоциировалось с более выраженными клиническими проявлениями ВБНК, более выра-

женной степенью рефлюкса по магистральным стволам поверхностных вен и большим диаметром перфорантных вен нижних конечностей. В этом исследовании повышенные функции мышечной венозной помпы голени наблюдались среди пациентов, страдающих ВБНК и имеющих большую массу тела, по сравнению с пациентами с ВБНК, но нормальной массой тела. [21]

Проведенное нами исследование показывает, что сочетание повышения массы тела и ВБНК создает наиболее неблагоприятные условия для формирования патологического ремоделирования правых камер сердца, а именно, обуславливает объемную перегрузку ПЖ на фоне повышения периферического легочного сопротивления.

Выводы

1. У пациентов, страдающих ВБНК, переход из горизонтального положения в вертикальное может сопровождаться повышением индекса легочного сосудистого сопротивления, что не характерно для здоровых людей. Данная реакция сосудов малого круга кровообращения ассоциировалась с более выраженным снижением КДОПЖ, УОПЖ, ФВПЖ и TAPSE при вертикализации пациентов, страдающих ВБНК.

2. В проведенном исследовании повышение массы тела у здоровых пациентов ассоциировалось с гиперкинетическим типом венозного возврата при вертикализации, что свидетельствует о формировании неблагоприятного для ПЖ типа гемодинамики у пациентов с повышенной массой тела, страдающих ВБНК. В свою очередь у пациентов с ВБНК гиперкинетический вариант оказался напрямую связанным с суммарным диаметром перфорантных вен и суммарным диаметром стволов БПВ. ■

Леухненко И.Н. аспирант кафедры поликлинической терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики, г. Екатеринбург; Телякова О.В. доктор медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики, г. Екатеринбург; Гришина И.Ф. доктор медицинских наук, профессор кафедры поликлинической терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики, г. Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку Леухненко Иван Николаевич 620043 г. Екатеринбург ул. Чердынская 22 кв. 91. Тел. 9049814417 leuhnenko@mail.ru

Литература:

1. Шилко В.Г., Лазарев С.М., Кузнецов А.А. Значение ультразвукового исследования сердца и сосудов у пациентов с варикозно-расширенными венами нижних конечностей. Вестник хирургии. 2009; 6: 97-100.
2. Madyoon H. Lepor N.E. Venous disease: the missing link in cardiovascular medicine. Rev Cardiovasc Med. 2013;14 (1):7-19.
3. Форстер О.В., Царев О.А., Шварц Ю.Г. Взаимосвязь между варикозной болезнью нижних конечностей, выраженностью дисплазии соединительной ткани и фибрилляцией предсердий у пациентов с ишемической болезнью сердца. Ангиология и сосудистая хирургия. 2006; 12 (2): 17-21.
4. Auzky O. Lanska V., Pitha J., Roztocil K. Association between symptoms of chronic venous disease in the lower extremities and cardiovascular risk factors in middle-aged women / O. Auzky, V. Lanska, J. Pitha, K. Roztocil // Int. Angiol. 2011; 30(4): 335-41.
5. Леухненко И.Н. Особенности ремоделирования сердца у пациентов, страдающих варикозной болезнью нижних конечностей. Фундаментальные исследования. 2013; 9-6:1034-37.
6. Юров А.Ю. Динамические компоненты взаимосвязи параметров преднагрузки сердца - венозного возвра-

- та и центрального венозного давления. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2011; 97 (1):47-56.
7. Яхонтов С.В., Кулемзин А.В., Чуфистова О.Н. Механизмы и факторы взаимодействия звеньев сердечно-сосудистой системы переходных процессах. Вестник Томского государственного педагогического университета. 2010; 3:149-55.
 8. Потапова Т.Е., Исаев А.П. Особенности модуляции системы кардиогемодинамики юных конькобежцев в состоянии относительного покоя и на воздействие ортопробы в соревновательном периоде. Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Образование, здравоохранение, физическая культура. 2008; 104 (4):58-60.
 9. Кузнецов В.А., Шебеко П.В., Енина Т.Н., Мельников Н.Н., Петелина Т.И., Солдатова А.М. Особенности активной ортостатической пробы у больных хронической сердечной недостаточностью. Российский кардиологический журнал. 2014; 166(4):54-58.
 10. Савельев В.С., Покровский А.В., Затевахин И.И., Кириенко А.И. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен. Флебология. 2013; 7 (2, выпуск 2): 14-17.
 11. Бурлева Е.П., Денисов Р.Е. Гемодинамические взаимоотношения в системе большой подкожной вены при варикозной болезни нижних конечностей. Уральский медицинский журнал. 2006; 9: 3-7.
 12. Ткаченко Б.И. Анализ механизмов регуляции вентральными отделами продолговатого мозга венозной гемодинамики на региональном и системном уровнях. Санкт-Петербург: НИИ ЭМ РАМН; 1995. Отчет о НИР.: 95-04-13198. При поддержке российского фонда фундаментальных исследований.
 13. Rudski L. G., Lai W.W., Afilalo J. et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. J. Am. Soc. Echocardiogr. 2010; 23(7): 685-713.
 14. Рашмер Р. Динамика сердечно-сосудистой системы. М.: Медицина; 1981.
 15. Золотухин И.А., Юмин С.М., Селиверстов Е.И., Гальченко М.И. Отек при варикозной болезни: кто находится в группе риска? Флебология. 2014; 8(1):33-9.
 16. Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М., Батрашов В.Г. и соавт. Эндотелий-зависимые факторы патогенеза рецидива варикозной болезни – диагностическая концепция и лечебная тактика. Ангиология и сосудистая хирургия. 2013; 19(3): 20-4.
 17. Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М., Гудымович В.Г., Трифонов С.И., Никитина А.М. Современный взгляд на патогенез хронических заболеваний вен нижних конечностей с позиции эндотелиальной дисфункции. Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2011; 6(1): 24-27.
 18. Милославская Ю.А. Сравнительная характеристика содержания лептина, инсулина и эндотелина-1 у больных артериальной гипертензией с метаболическим синдромом. Актуальные проблемы транспортной медицины. 2012; 30: 104-12.
 19. Некрасов А.А., Кузнецов А.Н., Мельвиченко О.В., Круглова И.С. Эндотелин-1 в развитии легочной гипертензии и ремоделировании сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких. Медицинский альманах. 2011; 3:120-2.
 20. Ткаченко Б.И., Евлахов В.И., Поясов И.З. Гемодинамические механизмы снижения венозного возврата и параметров легочного кровообращения при экспериментальной ишемии миокарда. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2009; 147(1): 32-6.
 21. Van Rij A.M., De Alwis C.S., Jiang P. et al. Obesity and impaired venous function. Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. 2008; 35(6): 739-44.