

**СОВРЕМЕННЫЕ ТЕОРИИ ПАТОГЕНЕЗА ТРОФИЧЕСКИХ ЯЗВ ВЕНОЗНОЙ ЭТИОЛОГИИ**

© И.Н. Шанаев

Рязанский областной клинический кардиологический диспансер, Рязань, Российская Федерация

Одной из актуальных проблем сосудистой хирургии остаются трофические язвы венозной этиологии. Несмотря на то, что эта проблема сохраняется не один десяток лет, сегодняшний день в литературе нет единой концепции на патогенез трофических язв. Бурное развитие флебологии за последние десятилетия сформировали новые представления о механизмах венозного оттока из нижних конечностей и о патогенезе трофических язв. Эти представления имеют не только самостоятельное значение для физиологии и патофизиологии, но и влияют на разработку новых подходов к оперативному лечению и создание новых фармакологических препаратов для терапии хронической венозной недостаточности. В обзоре литературы представлены современные теории формирования трофических язв: ортостатической и динамической флебогипертензии, теория фибриновых манжет, лейкоцитарной агрессии, тканевой гипоксии вследствие артериоло-веноулярного шунтирования, лобулярная теория происхождения трофических язв. Согласно классическим представлениям одним из ведущих патогенетических механизмов нарушения микроциркуляции покровных тканей у пациентов с хроническими заболеваниями вен нижних конечностей считается динамическая флебогипертензия за счёт патологического ретроградного кровотока по перфорантным венам голени. Однако данные современной литературы говорят об уменьшении значимости горизонтального рефлюкса в отношении трофических расстройств, основным механизмом представляется флебостаз с последующей или параллельной лейкоцитарной агрессией. Но не всегда эти данные подтверждаются. Другими учёными предлагается теория формирования хронической венозной недостаточности, основным моментом которой является повышение сопротивления венозному оттоку из нижних конечностей с последующим нарушением кровообращения уже на уровне микроциркуляторного русла. В тоже время остаётся открытым вопрос о непосредственно структурной организации перфорантных сосудов и связанный с ним вопрос об участии артериального компонента в патогенезе трофических язв. Подтверждение роли артериального компонента в патогенезе трофических язв, позволит обеспечить подбор терапии направленной на более быстрое заживление и профилактику рецидива язв.

**Ключевые слова:** *венозные трофические язвы; лейкоцитарная агрессия; флебогипертензия; теория фибриновых манжет; лобулярная теория.*

**MODERN THEORIES OF PATHOGENESIS OF TROPHIC ULCER OF VENOUS ETIOLOGY**

I.N. Shanaev

Ryazan Regional Cardiologic Dispenser, Ryazan, Russian Federation



An important problem of vascular surgery is trophic ulcers of venous etiology. Despite the existence of this problem for several decades, no unified concept of the pathogenesis of trophic ulcers can be found in literature. Rapid development of phlebology in recent years formed new concepts of mechanisms of venous outflow from the lower limbs and of the pathogenesis of trophic ulcers. These concepts are not only of independent significance for physiology and pathophysiology, but they also influence development of new approaches to surgical treatment and creation of new pharmaceutical drugs for treatment for chronic venous insufficiency. The review of literature presents modern theories of formation of trophic ulcers: orthostatic and dynamic phlebohypertension, theory of fibrin 'cuffs', of leukocyte aggression, of tissue hypoxia as a result of arteriolo-venular anastomosis, lobular theory of the origin of trophic ulcers. In classic understanding, one of the leading pathogenetic mechanisms of derangement of circulation of cover tissues in patients with chronic diseases of the lower limb veins is considered to be dynamic phlebohypertension due to pathological retrograde blood flow via perforant veins of shin. However, the data of modern literature show reduction of significance of horizontal reflux for trophic disorders, the main mechanism is thought to be phlebo- stasis with subsequent or parallel leukocyte aggression. But these data not always receive confirmation. Other scientists propose a theory of formation of chronic venous failure, with the principal moment being enhancement of resistance to the venous outflow from the lower limbs followed by derangement of microcirculation. At the same time the question about the structural organization of perforant vessels remains open as well as the related question about participation of the arterial component in the pathogenesis of trophic ulcers. Confirmation of the role of arterial component in the pathogenesis of trophic ulcers will permit selection of therapy directed at more rapid healing of trophic ulcers and at prophylaxis of their recurrence.

**Keywords:** *venous trophic ulcers; leukocyte aggression; phlebohypertension; theory of fibrin 'cuffs'; lobular theory.*

На сегодняшний день конечное звено в патогенезе трофических язв связывают с нарушениями в микроциркуляторном русле (МЦР) [1-3]. При этом в большинстве руководств отмечается, что ухудшение МЦР вызывается венозной гипертензией и определяет самые ранние симптомы хронической венозной недостаточности (ХВН) [4]. Разногласия возникают в вопросах предмикроциркуляторных звеньев развития венозной гипертензии. В.Г. Лелюк и Э.С. Лелюк приводят данные, что в варикозно-изменённых венах давление повышается в несколько раз по сравнению с нормой. Так в начальных стадиях расширения вен, когда отсутствуют признаки клапанной недостаточности, венозное давление определяемое при вертикальном положении больного соответствует нормальным показателям: 75-120 мм рт. ст. При дальнейшем течении болезни и особенно при наличии призна-

ков клапанной недостаточности давление в варикозно-изменённых венах значительно возрастает – более 500 мм.рт.ст. [5]. Похожие цифры приводит и В.П. Куликов [6]. Повышение венозного давления в поверхностных венах ведет к раскрытию артерио-веноулярных прекапиллярных анастомозов, через которые артериальная кровь попадает напрямую в вены, что еще больше повышает давление в них. Это приводит к затруднению перехода крови из капилляров кожи и подкожной клетчатки в вены с развитием стаза и нарушением питания тканей. Серьезные поражения приводит П.Г. Швальб [7,8], по его данным давление в вертикальном положении в поверхностных и глубоких венах у пациентов с хроническими заболеваниями вен нижних конечностей (ХЗВ) соответствует расстоянию до сердца и является величиной постоянной. В тоже время это не исключает динамической ве-

нозной гипертензии, то есть передачи высоких цифр давления через несостоятельные перфорантные вены (ПВ) голени при сокращении *m. soleus* и *m. gastrocnemius*. В зоне локализации несостоятельных перфорантных вен давление в поверхностной венозной системе может достигать более 100 мм рт.ст. Эти цифры давления является разрушительными для микроциркуляторного русла и соединительнотканного матрикса, реализуется только через перфорантные вены дистальной части голени. Так как при несостоятельности клапанов ретроградный кровоток доходит непосредственно до микроциркуляторного русла, за счёт того что перфорантные вены, локализуясь в этой зоне являются главными дренирующими сосудами покровных тканей области медиальной лодыжки. Подобный ретроградный кровоток в поверхностной венозной сети из несостоятельных коммуникантных вен с другой локализацией также вызывает ее перегрузку, но в меньшей степени, так подъём внутримышечного давления в проксимальной части голени меньше (около 30 мм рт.ст.), чем в дистальной части голени. Интересно также, что П.Г. Швальб считает возможным, в ряде случаев, за счет этого ретроградного кровотока по перфорантным венам и эффект усиления оттока по поверхностным венам.

В тоже время в литературе встречаются данные, что рефлюкс в поверхностных венах без несостоятельности перфорантных вен может быть причиной трофических изменений от 6 до 50% по данным различных авторов [9-11].

Согласно П.Г. Швальбу в результате феномена повышенного венозного сопротивления на фоне ХЗВ, приводящего к хроническому венозному стазу, нарушается дренажная функция микроциркуляторного русла и происходит накопление метаболитов [7]. Классическая схема МЦР описывается как последовательность сосудов включающая артериолу, метартериолу, капиллярную сеть и венозное коллено [12-14]. Капилляры представляют

собой тончайшие сосуды, диаметром 5-7 мкм. Физиологическое значение капилляров состоит в том, что через их стенки осуществляется обмен веществ между органами и тканями. Стенки капилляров образованы только одним слоем клеток эндотелия, снаружи которого находится тонкая соединительнотканная базальная мембрана. Скорость кровотока в капиллярах невелика и составляет 0,5-1 мм/с. Таким образом, каждая частица крови находится в капилляре примерно 1 с. Небольшая толщина слоя крови (7-8 мкм) и тесный контакт с клетками, а также непрерывная смена крови в капиллярах обеспечивает возможность обмена веществ между кровью и тканевой жидкостью [12]. Различают два вида функционирующих капилляров. Одни из них являются кратчайшим путём между артериолами и венулами – магистральные капилляры. Другие представляют собой боковые ответвления от первых: они отходят от артериального конца магистральных капилляров и впадают в их венозный конец. Эти боковые ветви образуют капиллярные сети [13]. Кроме того в некоторых участках тела и в частности в коже, имеются непосредственные соединения артериол и венул – артерио-венозные шунты или анастомозы. Это наиболее короткий путь между артериолами и венулами. В обычных условиях они закрыты и кровь проходит через капиллярную сеть. Артерио-венозные шунты регулируют капиллярное кровообращение и открываются в некоторых физиологических условиях, например при изменении температуры окружающей среды, что необходимо для терморегуляции [12]. Структурной единицей кровотока на уровне МЦР является сосудистый модуль – относительно обособленный в гемодинамическом отношении комплекс микрососудов, снабжающий определенную клеточную популяцию. При этом имеется специфичность васкуляризации различных тканей [12].

С помощью МЦР (главным образом капиллярного обмена) различные веществ-

ва постоянно доставляются в ткани и удаляются из них: кислород, питательные вещества, углекислый газ, продукты обмена, физиологически активные вещества. Различные отделы МЦР обладают разной проницаемостью, также существуют различия в проницаемости и для разных тканей. Так кожа, мышцы имеют относительно низкую проницаемость для веществ и обмен осуществляется в основном путем фильтрации и резорбции. В норме эффективное гидростатическое давление в артериальной части МЦР составляет 36-38 мм рт.ст., а в венозной – 14-16 мм рт. ст. Фильтрация в интерстициальном пространстве идет за счет того, что давление 36-38 мм рт.ст. выше осмотического давления крови 25-28 мм рт.ст. Резорбция жидкости в венозном конце капилляра также потенцируется эффективной онкотической всасывающей силой крови. Она является разницей онкотического давления крови и давления в интерстициальной жидкости и равна 19-22 мм рт.ст. [15,16]. В норме не обязательна сбалансированность объемов фильтрации и резорбции в кровеносных сосудах. Роль «демпфирующего» звена играют лимфатические капилляры через которые возможен дополнительный отток межтканевой жидкости в венозные сосуды. При ХВН эффективное гидростатическое давление может увеличиваться. В связи с этим тормозится резорбция интерстициальной жидкости в венозной части капилляра: в межклеточном пространстве накапливается вода, продукты метаболизма, плазменные белки. В норме интерстициальное пространство малорастяжимо, но нахождение белков повышает давление в нем и приводит к выраженному увеличению объема жидкости, то есть отеку. Если объем жидкости не превышает 30% от нормы, отеки обычно незаметны. Длительный венозный стаз и снижение колебания артериоло-венозного градиента давления и приводит к извитости и морфологическим стенкам капилляров. Отмечается набухание эндотелиальных клеток,

расширение эндотелиальных щелей, разрыхление базальной мембраны. Это приводит еще к большей миграции плазменных белков и накоплению интерстициального фибрина. Такие прекапиллярные фибриновые «манжеты» создают дополнительный барьер для диффузии кислорода в ткань, что вызывает гипоксию и нарушение трофики ткани. С помощью иммуногистологических методов было показано, что кроме фибрина также содержится тенасцин, фибринонектин, ламин. Полученные данные привели к появлению «теории фибриновых манжет» [17].

Согласно другой теории нарушение венозного оттока способствует адгезии лейкоцитов к венозной стенке и последующей их активации с высвобождением протеолитических ферментов, свободных радикалов [22,23]. Как следствие, повреждается эндотелиальный барьер венозной стенки, происходит трансэндотелиальная миграция лейкоцитов и развитие деструктивных процессов в тканях, фибросклероз под контролем TGF-В. Фиксация и миграция лейкоцитов становится причиной воспаления и обструкции капилляров и может участвовать в развитии гипоперфузии МЦР. Основным отличием данной теории является предположение, что «прекапиллярные манжеты» являются вторичным ответом на воспаление, а не первичной причиной нарушения трофики тканей. Но данные П.Г. Швальба это не подтверждают: количество лейкоцитов в варикозно-измененных венах нижних конечностей у пациентов с трофическими изменениями и без них, как при варикозной болезни, так и при посттромботической болезни одинаково [7]. Не происходило повышение лейкоцитов даже после пробы с «ловушкой» – забор крови из варикозно-измененных вен после 30 минут сидения с согнутыми ногами. Этот опыт был аналогичен проведенному P.R.S. Tomas в 1988 году. Однако в последнем был отмечен увеличением количества лейкоцитов в варикозно-измененных венах на 30% [17].

Одним из патогенетических механизмов, ведущих к образованию трофических язв при хронической венозной недостаточности, считается ишемия вследствие нарушения снабжения кислородом тканей в результате блокировки МЦР [17]. При развитии декомпенсации оттока в тканях развивается гипоксия, проявляющаяся выраженным снижением напряжения кислорода. В тоже время есть данные о повышенном уровне кислорода в тканях [18]. Однако ХВН включает в себя и варикозную и посттромботическую болезнь, что не всегда различается в зарубежной литературе. П.Г. Швальб и Ю.И. Ухов сообщают об уменьшении процента содержания кислорода в крови варикозно-изменённых вен при варикозной болезни (ВБВНК) и увеличение процента содержания кислорода в поверхностных венах на фоне посттромботической болезни (ПТБ) [7]. Maksimovic Z. и Maksimovic M. также указывают, что у пациентов с трофическими язвами на фоне ВБВНК процент насыщения кислородом крови ниже, а при ПТБ наоборот выше чем в норме. Контроль проводился с контралатеральной здоровой конечностью [27]. П.Г. Швальб и Ю.И. Ухов указывают, что после ходьбы процент содержания кислорода в крови несколько уменьшается, а в положении стоя (уже после одной минуты) увеличивается. На фоне ВБВНК эти цифры составили в варикозно-изменённых венах –  $77,4 \pm 1,8$ ; в положении стоя –  $79,4 \pm 4,2$ ; после физической нагрузки (ходьба) –  $70,6 \pm 5,6$ . На фоне ПТБ эти цифры составили: в поверхностных варикозно-изменённых венах –  $80,6 \pm 2,4$ ; в положении стоя –  $80,8 \pm 4,6$ ; после ходьбы –  $73,2 \pm 5,7$ . Авторы считают, что это говорит об увеличении насыщения кислородом крови при нарастающих уровнях венозного стаза [7].

Застой крови на уровне микроциркуляторного русла создаёт условия для распространённого прекапиллярного шунтирования, которое приобретает патологический характер. Г. Хаймович и соав-

торы, основываясь на результатах анализа заполнения венозной фазы при ангиографии, приходят к выводу, что более быстрое заполнение венозного русла в надлодыжечной области происходит именно за счёт артерио-венозных анастомозов. Эти данные легли в основу теории гипоксии тканей, связанной с артерио-венозными фистулами или шунтами [34]. Но тут необходимо сделать дополнение – степень гипоксии при ВБВНК и ПТБ будет различная. При ВБВНК её можно охарактеризовать как «относительную» за уменьшенного содержания кислорода ( $0,75 \pm 0,37$ , при контрольных цифрах –  $0,85 \pm 0,69$ ) и увеличенного содержания углекислого газа  $6,21 \pm 0,4$ , по сравнению с контралатеральной здоровой ногой –  $5,52 \pm 0,6$ ). При ПТБ её можно охарактеризовать как «абсолютную» за счёт увеличенного содержания кислорода ( $0,827 \pm 0,1$ , по сравнению с контралатеральной здоровой ногой –  $0,664 \pm 0,2$ ) и уменьшенного содержания кислорода ( $5,83 \pm 0,77$ , при контрольных цифрах –  $6,38 \pm 0,76$ ) [27].

Заживление ран (в том числе и язв) зависит отряда внешних и внутренних факторов. Среди внутренних факторов одним из важнейших являются показатели рН, которое связано, в том числе и с уровнем оксигенации. В норме рН кожи составляет 4-5,5. Повышение значений выше 5,5 приводит к алкалозу и уменьшению репаративных процессов в ране/язве, за счёт протеиназ – ферментов, которые разрушают клеточный матрикс и факторы роста необходимые для заживления. Максимум активности этих ферментов достигается при нейтральных или щелочной среде рН. По данным M.D. Arias алкалоз появляется при уменьшении содержания углекислого газа [21].

Обмен газами на уровне МЦР повреждается при блокаде капилляров с помощью «фибриновых манжет» и разрастании соединительной ткани. При этом кровь не может ни отдать кислород, ни забрать углекислый газ, поэтому в венозной крови появляется увеличенное содер-

жание кислорода, без динамики со стороны углекислого газа. Капилляры оказываются выключенными из обменных процессов. Однако приводимые выше цифры указывают, что выраженное прекапиллярное шунтирование больше относится к ПТБ, чем ВБ. Но выраженное прекапиллярное шунтирование имеет и некоторое положительное действие, так способствует венозному возврату к сердцу. В тоже время новейшие данные ПЭТ исследования не подтверждают наличия артериоло-веноулярного шунтирования [19]. В противоположность этим данным А.Г. Хитарьян, основываясь на данных морфологического исследования у пациентов с классами С4-С6 выделяет две формы артериоло-веноулярных шунтов: макро – и микрофистулные. Но примечательно, что они встретились только ~ в 10% случаев [20]. П.Г. Швальб и Ю.И. Ухов считают, что только выраженное артерио-венозное шунтирование не может вызвать трофических расстройств у пациентов с венозной патологией [7]. По их данным важным в образовании трофических язв следует считать ещё и то, что в интерстициальном вслед за плазмой в интерстициальное пространство начинают выходить и форменные элементы, разрушение которых завершается образованием продуктов аутолиза [8]. Любые элементы такого характера могут быть ликвидированы через воспалительную реакцию разной степени выраженности (острую лейкоцитарную или хроническую макрофагальную) [9]. Образующийся при распаде эритроцитов гемоглобин, поглотившись макрофагами. Далее гем будет окислен активными формами кислорода в гемосидерин и депонирован в течение длительного времени в составе телосом цитозоля – тельцах депонирования. Когда гема в цитозоле станет много, макрофаги избавятся от него путём «выбрасывания» за пределы клеток. Откладываясь в коже, он образует темные бурые пятна, которые, сливаясь, захватывают всю нижнюю треть голени. Остальные комплексы также будут подвергнуты резорбции через воспа-

лительную реакцию – острую лейкоцитарную или хроническую макрофагальную. Хронизация воспалительных реакций происходит потому, что факторы, вызывающие этот процесс не могут быть устранены, пока не устранена венозная недостаточность. В этих условиях даже незначительное повреждение покровных тканей ведет к образованию раневой поверхности с развитием длительно незаживающих язв. При этом процесс выхода в ткани лейкоцитов при ХВН, включая краевое стояние, роллинг, адгезию и диапедез [23] ничем не отличается от выхода лейкоцитов из русла в любой очаг воспаления. Также ничем не отличается и формирование макрофагальной реакции как признака хронизации воспаления. В связи, с чем термин «лейкоцитарная агрессия» не точен [9].

В последнее время классическая схема МЦР в покровных тканях нижних конечностей была дополнена П.Г. Швальбом и А.П. Швальбом и ими же была предложена лобулярная теория появления трофических язв [2]. Учёные описали особенности модульного строения микроциркуляторного русла покровных тканей дистальной части голени. Микрососуды в данном регионе локализуются в ограниченном пространстве подкожной клетчатке, за счёт коллагеновых оболочек, начиная от уровня метартериол и заканчивая уровнем концевых ветвлений артерий. Именно эти коллагеновые оболочки и формируют гемодинамические модули различных уровней. Гемодинамический модуль первого уровня состоит из метартериолы и посткапиллярной вены. Несколько модулей первого уровня формируют гемодинамический модуль второго уровня, состоящий плюс ещё из артериолы и собирательной вены. При этом артериола и вена находятся за пределами гемодинамического модуля первого уровня, а артерия и вена – за пределами гемодинамического модуля второго уровня. Каждый модуль заполнен коллоидным содержанием, который мало сжимает. Не-

большой увеличению объема на уровне артерии (при пульсации) вызывает значительное напряжение в более крупном модуле и сжатие расположенного внутри мелкого модуля. Уменьшение объема мелкого модуля может произойти только за счет сдавления вен и интерстициального пространства. Таким образом, пульсовая волна способствует освобождению венозного колена МЦР и выходу интерстициальной жидкости в лимфатические сосуды. При последующей диастоле в капиллярах и в интерстиции создается отрицательное давление, способствующее перемещению жидкостей в интерстиции. Механизм работы схож с работой артерио-венозного насоса, но уже на уровне микроциркуляторного русла [33]. При возникновении повышенного сопротивления в венозной части затрудняется отток, нарушается дренажная функция микромодуля, происходит накопление метаболитов, белков в интерстиции, развивается отек, происходит разобщение капилляров и паренхимы, что ведет к нарушению связи между покровной и подлежащей тканями. Результатом является отторжение эпидермиса и появление трофических язв. Причем за счет модульного строения, повреждения возникают прерывисто в каждой дольке в разное время, но в одном анатомическом регионе. Сливаясь в одну язву, каждая долька вступает в неё в собственной фазе воспаления. Таким образом, формируется язва характеризующаяся смещением фаз воспаления и регенерации, что отличает её от язв других локализаций [7,8,24].

А.П. Швальб так описывает усредненный гистологический портрет венозной трофической язвы (ВТЯ) [7]: «Эпидермис снаружи от края тонкий за счет атрофии шиповатого слоя, роговой слой неравномерной толщины, местами отслаивается, сосочки дермы сглажены, придатки кожи атрофичные, в сетчатом слое дермы отек, усиленная коллагенизация, мелкие круглоклеточные инфильтраты и рассеянные одиночные и групповые

гемосидерофаги. В эпидермисе, в зоне непосредственно прилежащей к краю язвы, отмечаются выраженный акантоз, множественные митозы в гипертрофированных базалоидных клетках, формирующих тяжи и пласты по поверхности края язвы, в других участках – полнокровие внутри-эпидермальных капилляров с диапедезными кровоизлияниями, некробиоз и некроз эпидермиса, участки выраженной атрофии, истончения и коагуляции клеток эпидермиса. В сосочковом слое подлежащей дермы либо отек, либо уплотнение ткани с неравномерным полнокровием вен и капилляров, в сетчатом слое выраженный фиброз, гемосидероз и хроническая воспалительная инфильтрация, распространяющаяся далеко за пределы краев язвы. В некоторых случаях в крае язвы в нижней части грануляционной зоны имелась широкая полоса фибриноидного некроза, распространяющаяся на подэпителиальный слой дермы (в связи с фиброзом слою дермы не дифференцируются) с отторжением пролиферирующего эпидермиса и грануляций, при этом острой экссудативной реакцией часто не отмечается. В центральных отделах язва выглядела следующим образом. На поверхности тканевой детрит с остатками эпидермиса, лейкоцитов, эритроцитов, фибрина, во многих случаях имеются обильные колонии микроорганизмов – бактерий и грибов. Под детритом располагается либо грануляционная ткань с различной степенью воспалительной инфильтрации, либо зона фибриноидного некроза с подлежащим ограничительным валом из мононуклеарных и полиморфноядерных, преимущественно лизированных, лейкоцитов. Ниже обязательно присутствует зона фиброза с различной степенью коллагенизации и пролиферации фибробластов. Как правило, эту зону можно условно разделить на два слоя – поверхностный и глубокий – в зависимости от выраженности воспалительных изменений; в поверхностном слое всегда отмечается макрофагально-лимфоцитарная инфильтрация,

пролиферация фибробластов, неориентированные коллагеновые волокна, новообразованные сосуды, возможны единичные «языки» из полиморфноядерных лейкоцитов вышележащей грануляционной ткани, в артериальных сосудах этой области отмечается пролиферация интимы с резким сужением просветов, круглоклеточная инфильтрация стенки и адвентиции, в некоторых мелких артериях наблюдается фибриноидный некроз стенки с явлениями тромбангита; в глубоком слое формируются ориентированные параллельно поверхности пучки коллагеновых волокон, под которыми, как правило, четкая граница с подлежащей жировой тканью, в последней воспалительной инфильтрации не наблюдается, однако, имеется утолщение соединительнотканых перегородок. Гистологическая картина свидетельствует, что в ВТЯ одновременно развиваются явления альтеративного, экссудативного и продуктивного воспаления, атрофические, дистрофические и регенераторные изменения эпителиальной и соединительной тканей. При этом морфологические признаки репаративного процесса не складываются в привычные симптомокомплексы, характеризующие определенную фазу, а прогрессируют независимо друг от друга». Это согласуется с гипотезой, выдвинутой П.Г. Швальбом, о венозной трофической язве, как о системе с замкнутой псевдохаотической активностью, не укладывающейся в типичные формулы событий раневого процесса [7,24]. Замкнутость обозначает недоступность для обычных воздействий, применяемых для лечения ран. Активность проявляется тем, что различные процессы протекают внешне в замедленном ритме, но в тоже время активно. Псевдохаотичность заключается в том, что кажущаяся несуразица и хаос появляются не просто случайно, но как закономерный ответ на различные стимулы, только эти стимулы возникают в непредсказуемой и патологической временной последовательности [8].

Также А.П. Швальб указывает, что венозные трофические язвы неоднородны

[7]: «При гистологическом исследовании венозных язв, в ряде случаев, на дне и по краям язвы выявлялся фибриноидный некроз. Фибриноидный некроз, обозначаемый так же термином фибриноидное набухание (в некоторой литературе набухание рассматривается как предшествующая некрозу стадия), является необратимой и фазой и формой дезорганизации соединительной ткани. В патоморфологии считается, что появление фибриноида свидетельствует о развитии иммунопатологических и/или ангионевротических реакций. В любом случае, фибриноидное набухание – это процесс эндогенный, не имеющий прямой связи с воздействием внешних факторов. Автор обращает внимание, что фибриноидный некроз не наблюдается в ишемических, травматических, нейротрофических, диабетических, инфекционных (при банальном воспалении) язвах, при которых развивается картина коагуляционного или колликвационного некроза. С другой стороны, фибриноидный некроз развивается при специфических формах воспаления, ранних и поздних типах иммунного воспаления. Следовательно, с большой долей вероятности, одним из механизмов роста конкретной трофической язвы является возникновение зоны фибриноидного некроза с отторжением вышележащих тканей. Участки фибриноидного некроза возникают мозаично, но всегда захватывают эпителизированный край язвы». А.П. Швальб считает, что наличие макрофагально-лимфоцитарной инфильтрации, иногда с примесью гигантских многоядерных клеток, часто наблюдаемая эозинофилия и продуктивный васкулит дают основание предполагать реализацию иммунных механизмов, если не в возникновении, то в хронизации и прогрессии трофической язвы. В тоже время роль иммунных механизмов в развитии и рецидивировании трофических язв мало изучена. Имеются отдельные публикации, указывающие на влияние состояния иммунной системы на процессы заживления трофических язв [25,26].

Таким образом, в одних случаях венозные трофические язвы являются компонентом заболевания (язвы с наличием фибриноидного некроза), а в других – осложнением заболевания. А.П.Швальб предполагает, что трофическая язва как симптом выступает при посттромботической болезни, а как осложнение – при варикозной болезни. И в первом варианте излечение возможно при ликвидации субстрата болезни, а во втором – при разрыве патогенетической связи. Интересно, что а отличие от отечественных учёных, зарубежные не находят существенной разницы в морфологическом строении между язвами на фоне ВБВНК и ПТБ [27]. Pappas P. и соавторы так описывают гистологические изменения в обеих типах язв: флебосклероз подкожных сосудов с редкими участками фиброзной пролиферации интимы и уменьшение просвета сосуда за счёт разрастания соединительной ткани, сочетающуюся с гиалинизацией и инфильтрации лимфоцитами межклеточных пространств, формированием грануломатозной ткани и некротического дерматита [35]. Maksimovic Z. и Maksimovic M. выявили уменьшение толщины слоя базальной мембраны с вакуолизацией клеточных элементов и ранние некротические изменения в эндотелиальных клетках. Несмотря на то, что некроз был более выражен у пациентов с ПТБ, но без статически значимой разницы [27].

Несмотря на различие в этиологии, венозные трофические язвы, возникнув, приобретают определенную самостоятельность, связанную с ее свойствами. Прежде всего – это рост язвы в глубину и ширь. Горизонтальный рост происходит за счет распространения воспалительного инфильтрата в сетчатом слое дерме с последующим отмиранием и отторжением эпидермиса. При этом артериолы и венулы кожи успевают склерозироваться, что приводит к гиповаскуляризации и замедленному образованию грануляционной ткани. Глубину рост язвы происходит либо за счет фибриноидного некроза, либо

за счет колликвационного некроза, связанного с гнойным расплавлением и поверхностным инфицированием. Причем погружной рост происходит за счет распространения фиброзной ткани, которая в условиях гипоксии и резорбционной недостаточности развивается быстро [7]. Кроме того, как указывает Agias M.D. горизонтальный и вертикальный рост язвы происходит и за счёт протеиназ, продуцируемых как самой язвой, так и бактериями в ней находящимися [21].

Для остановки разрастания и запуска начала заживления язвы необходимо превратить её в рану с линейной последовательностью восстановительных процессов [8,24], что достигается за счёт устранения патологических рефлюксов [1]. Но интересно, что уже на следующий день после оперативного лечения фаза экссудации в язве сменяется репаративной. Такое быстрое смещение фаз, требует дальнейшего изучения морфогенеза трофических язв и тех неспецифических реакций которые на неё воздействуют.

Из схемы строения микроциркуляторного русла логично вытекает, что увеличение объема в интерстициальном пространстве затронет и артериальную часть МЦР. Поэтому поражение артерии при ВБВНК и ПТБ должно носить не случайный характер, особенно в артериях участвующих в кровоснабжении покровных тканей дистальной части голени.

В этом свете интересно следующее наблюдение, если у флебологов и сосудистых хирургов – перфорант – это вена, объединяющая поверхностные и глубокие вены [1,7], то у пластических хирургов – перфорант – это артерия, кровоснабжающая определённый участок покровных тканей и перфорант вместе с артериальной сетью носит название «перфорасома» [27-29]. Группа перфорасом, соединённая сосудистыми субдермальными анастомами, определяется как «ангиосома» или территория покровных тканей, которая получает питание от одного сосуда и может быть выделена на осевом перфоранте

без угрозы гибели тканей. Ангиосомы, как правило, связаны анастомозами, находящимися в ряде случаев в спавшемся состоянии. Анатомически концепция перфорансом очень близка к ПВ и вероятно, что сосудистые хирургии и пластические хирургии смотрят на один и тот же предмет, но с разных сторон. И если предположить, что рядом с ПВ всегда идёт перфорантная артерия и они вместе формируют МЦР покровных тканей, то при несостоятельности первой, изменения могут затронуть и артерию и такое сочетанное поражение может являться причиной ма-

лой эффективности лечения тяжёлых форм ХВН. Однако эта гипотеза требует анатомических исследований. Интересно, что предварительные данные анатомии подтверждают гипотезу [30,31]. Это открывает ряд практических аспектов проблемы ВТЯ и позволяет по новому подойти к терапии трофических язв.

### Дополнительная информация

**Конфликт интересов.** Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, о которых необходимо сообщить, в связи с публикацией данной статьи.

### Литература

1. Савельев В.С., ред. Флебология. М.: Медицина; 2001.
2. Швальб П.Г., Швальб А.П., Грязнов С.В. Лобулярная версия патогенеза трофических язв сосудистого происхождения. // Ангиология и сосудистая хирургия. 2013. Т. 19, №3. С. 93-98.
3. Vincent J.R., Jones G.T., Hill G.B., et al. Failure of microvenous valves in small superficial veins is a key to the skin changes of venous insufficiency // Journal of Vascular Surgery. 2011. Vol. 54, №6. P. 62S-9S.e1-3. doi:10.1016/j.jvs.2011.06.085
4. Кудыкин М.Н. Современное состояние проблемы хронических заболеваний вен нижних конечностей // Хирургия. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2017. №1. С. 52-56.
5. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиология. М.: Реальное время; 2003.
6. Куликов В.П. Основы ультразвукового исследования сосудов. М.: Видар-М; 2015.
7. Швальб П.Г., Ухов Ю.И. Патология венозного возврата из нижних конечностей. Рязань: Тигель; 2009.
8. Швальб П.Г., Калинин Р.Е. Системный подход к патогенезу хронической венозной недостаточности нижних конечностей // Ангиология и сосудистая хирургия. 2002. Т. 8, №3. С. 30-37.
9. Грязнов С.В. Предоперационный курс пневмокомпрессии у больных с тяжелыми формами хронической венозной недостаточности при варикозной болезни вен нижних конечностей. В кн.: Швальб П.Г., ред. Вопросы ангиологии, сосудистой и оперативной хирургии. Рязань: РязГМУ; 2008. С. 73-81.
10. Швальб П.Г., Стойко Ю.М., ред. Очерки терапевтической флебологии. Рязань: Узорье; 2011.
11. Darke S.G., Penfold C. Venous ulceration and saphenous ligation // European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. 1992. Vol. 6, №1. P. 4-9. doi:10.1016/s0950-821x(05)80086-6
12. Покровский В.М., ред. Физиология человека. М.: Медицина; 2001.
13. Швальб П.Г., Калинин Р.Е., ред. Основы общей ангиологии. Рязань: РИО РязГМУ; 2010.
14. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Пшенников А.С. Основы ангиологии. М.: GEOTAR-Media; 2018.
15. Швальб П.Г., Калинин Р.Е., Сучков И.А., и др. Отеки нижних конечностей. Рязань: РИО РязГМУ; 2012.
16. Васютков В.Я., Проценко Н.В. Трофические язвы стопы и голени. М.: Медицина; 1993.
17. Дибиров М.Д., Стойко Ю.М., ред. Хронические раны и трофические язвы. М.: Такеда; 2018.
18. Bergan J.J. Venous Ulcers. Elsevier Science; 2007.
19. Burnand K.G. The physiology and hemodynamics of chronic venous insufficiency of the lower limb. In: Gloviczki P., Yao J.S.T., editors. Handbook of venous disorders Guidelines of the American Venous Forum. 2nd ed. London: Arnold; 2001. P. 49-57.
20. Хитарьян А.Г. Велиев К.С., Гусарев Д.А., и др. Особенности патоморфологии горизонтального рефлюкса при тяжелых формах хронической венозной недостаточности // Анналы хирургии. 2015. №5. С. 41-46.
21. Arias V.L. Microcurrents in varicose ulcers. In: 11th St. Petersburg Venous Forum. 1st International Phlebology Forum, 29.11-01.12.2018. SPb; 2018.
22. Игнатъев И.М. Реконструктивная хирургия посттромботической болезни. Казань: Медицина; 2017.
23. Сушков С.А., Самсонова И.В., Гольшевич М.В. О роли лейкоцитарной агрессии в патогенезе клапанной недостаточности глубоких вен // XIX Санкт-Петербургский Венозный форум «Рождественские встречи», 01-02.12.2016. СПб.; 2016.
24. Швальб П.Г., Швальб А.П., Грязнов С.В. Возможные пути воздействия на трофическую язву при хронической венозной недостаточности с

- учетом особенностей её формирования // Кубанский научный медицинский вестник. 2009. № 7(112). С. 157-161.
25. Ханевич М.Д., Хрупкин В.И., Щелоков А.Л., и др. Осложнённые формы хронической венозной недостаточности нижних конечностей. М.: Мед ЭкспертПресс; Петрозаводск: ИнетТек; 2003.
  26. Кириенко А.И., Атауллаханов Р.И., Богачёв В.Ю., и др. Трофические язвы венозной этиологии и связь их с иммунным статусом // Ангиология и сосудистая хирургия. 2007. Т. 13, №1. С. 76-85.
  27. Maksimović Z., Maksimović M. Local metabolic, pathophysiological and histological changes in venous ulcers // Phlegology. 2007. Vol. 22, №3. P. 110-115. doi:10.1258/026835507780807211
  28. Байтингер В.Ф., Соловцова И.А., Кочиш А.Ю. Флебология с позиций теории перфорасомов (часть I) // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. 2016. Т. 19, № 1(56). С. 5-12. doi:10.17223/1814147/56/1
  29. Байтингер В.Ф., Соловцова И.А., Кочиш А.Ю. Флебология с позиций теории перфорасомов (часть II) // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. 2016. Т. 19, № 3(58). С. 5-17. doi:10.17223/1814147/58/01
  30. Saint-Cyr M., Wong C., Schaverien M., et al. Perforasome theory: vascular anatomy and clinical implications // Plastic and Reconstructive Surgery. 2009. Vol. 124, №5. P. 1529-1544. doi: 10.1097/PRS.0b013e3181b98a6c
  31. Швальб П.Г., Калинин Р.Е., Шанаев И.Н., и др. Топографо-анатомические особенности перфорантных вен голени // Флебология. 2015. Т. 9, №2. С. 18-24. doi:10.17116/phlebo20152918-24
  32. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Шанаев И.Н. Редкие варианты формирования коллатерального кровообращения у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2019. Т. 7, №1. С. 113-121. doi:10.23888/HMJ201971113-121
  33. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Пучкова Г.А., и др. Изучение работы проксимально клапана собственно бедренной вены и влияние факторов *vis a tergo* и *vis a fronte* // Вестник Авиценны. 2017. Т. 19, №1. С. 21-25. doi:10.25005/2074-0581-2017-19-1-21-25
  34. Haimovici H., Steinman C., Caplan L.H. Role of arterio-venous anastomoses in vascular disease of the lower extremity // Annals of Surgery. 1966. Vol. 164, №6. P. 990-1002.
  35. Pappas P., Duran W., Hobson R. Pathology and cellular physiology of chronic venous insufficiency. In: Gloviczki P, Yao JST, editors. Handbook of venous disorders. 2nd ed. London: Arnold; 2001. P. 58-67.
- References**
1. Savel'yev VS, editor. *Flebologiya*. Moscow: Meditsina; 2001. (In Russ).
  2. Shvalb PG, Shvalb AP, Gryaznov SV. A lobular version of pathogenesis of vascular-aetiology trophic ulcers. *Angiology and Vascular Surgery*. 2013;19(3):93-8. (In Russ).
  3. Vincent JR, Jones GT, Hill GB, et al. Failure of microvenous valves in small superficial veins is a key to the skin changes of venous insufficiency. *Journal of Vascular Surgery*. 2011;54(6):62S-9S. e1-3. doi:10.1016/j.jvs.2011.06.085
  4. Kudykin MN. Review Current state of the problem of chronic venous diseases of the lower extremities. *Consilium Medicum. Surgery*. 2017;(1):52-6. (In Russ).
  5. Lelyuk VG, Lelyuk SE. *Ul'trazvukovaya angiologiya*. Moscow: Realnoe vremya; 2003. (In Russ).
  6. Kulikov VP. *Osnovy ul'trazvukovogo issledovaniya sosudov*. Moscow: Vidar-M; 2015. (In Russ).
  7. Shval'b PG, Uhov YuI. *Patologiya venoznogo vozvrata iz nizhnih konechnostej*. Ryazan: Tigel; 2009. (In Russ).
  8. Shval'b PG, Kalinin RE. Sistemnyy podkhod k patogenezu khronicheskoy venoznoy nedostatochnosti nizhnikh konechnostey. *Angiology and Vascular Surgery*. 2002;8(3):30-6. (In Russ).
  9. Gryaznov SV. *Predoperatsionnyy kurs pnevmo-kompressii u bol'nykh s tyazhelymi formami khronicheskoy venoznoy nedostatochnosti pri varikoznoy bolezni ven nizhnikh konechnostey*. In.: Shvalb PG, editor. *Voprosy angiologii, sosudistoy i operativnoy khirurgii*. Ryazan: RyazGMU; 2008. P. 73-81. (In Russ).
  10. Shvalb PG, Stojko YuM, editors. *Ocherki terapevticheskoy flebologii*. Ryazan: Uzor'e; 2011. (In Russ).
  11. Darke S.G., Penfold C. Venous ulceration and saphenous ligation. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 1992;6(1):4-9. doi: 10.1016/s0950-821x(05)80086-6
  12. Pokrovskij VM, editor. *Fiziologiya cheloveka*. Moscow: Meditsina; 2001. (In Russ).
  13. Shvalb PG, Kalinin RE, editors. *Osnovy obshchej angiologii*. Ryazan: RIO RyazGMU; 2010. (In Russ).
  14. Kalinin RE, Suchkov IA, Pshennikov AS. *Osnovy angiologii*. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. (In Russ).
  15. Shvalb PG, Kalinin RE, Suchkov IA, et al. *Oteki nizhnih konechnostej*. Ryazan: RIO RyazGMU, 2012. (In Russ).
  16. Vasyutkov VYa, Procenko NV. *Troficheskie yazvy stopy i goleni*. Moscow: Meditsina; 1993. (In Russ).
  17. Dibirov MD, Stojko YuM, editors. *Hronicheskie rany i troficheskie yazvy*. Moscow: Takeda; 2018. (In Russ).
  18. Bergan J.J. *Venous Ulcers*. Elsevier Science; 2007.
  19. Burnand KG. *The physiology and hemodynamics of chronic venous insufficiency of the lower limb*. In: Gloviczki P, Yao JST, editors. *Handbook of venous disorders Guidelines of the American Venous Forum*. 2nd ed. London: Arnold; 2001. P. 49-57.
  20. Hitar'yan AG, Veliev KS, Gusarev DA, et al. Osobennosti patomorfologii gorizontalnogo refluksa pri tyazhelyh formah hronicheskoy venoznoy nedostatochnosti. *Annaly Hirurgii*. 2015; (5):41-6. (In Russ).

21. Arias VL. Microcorrents in varicose ulcers. *11th St. Petersburg Venous Forum. 1st International Phlebology Forum*, 29.11-01.12.2018. Saint-Petersburg; 2018. (In Russ).
22. Ignat'ev IM. *Rekonstruktivnaya hirurgiya post-tromboticheskoy bolezni*. Kazan: Meditsina; 2017. (In Russ).
23. Sushkov SA, Samsonova IV, Golyshevich MV. O roli leykotsitarnoy agressii v patogeneze klapannoy nedostatochnosti glubokikh ven. *XIX Sankt-Peterburgskiy Venoznyy forum «Rozhdestvenskiye vstrechi»*, 01-02.12.2016. Saint-Peter-sburg; 2016. (In Russ).
24. Shvalb PG, Shvalb AP, Griaznov SV. Possible ways of influence on trophic ulcer in case of chronic venous insufficiency taking into account peculiarities of their formation. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2009;7(112):157-61. (In Russ).
25. Hanevich MD, Hrupkin VI, Shchelokov AL, et al. *Oslozhnyonnye formy hronicheskoy venoznoj nedostatochnosti nizhnih konechnostej*. Moscow: MedEkspertPress; Petrozavodsk: InetTek; 2003. (In Russ).
26. Kirienko AI, Ataulakhanov RI, Bogachyov VYu, et al. Trophic venous ulcers and their relationship with the immune status. *Angiology and Vascular Surgery*. 2007;13(1):76-85. (In Russ).
27. Maksimović Z, Maksimović M. Local metabolic, pathophysiological and histological changes in venous ulcers. *Phlegology*. 2007;22(3):110-5. doi:10.1258/026835507780807211
28. Baitinger VF, Solovtsova IA, Kochish AYU. Phlebology according to the theory of perforasomes (Part I). *Issues of Reconstructive and Plastic Surgery*. 2016;19(1(56)):5-12. (In Russ). doi:10.17223/1814147/56/1
29. Baitinger VF, Solovtsova IA, Kochish AYU. Phlebology according to the theory of perforasomes (Part II). *Issues of Reconstructive and Plastic Surgery*. 2016;19(3(58)):5-17. (In Russ). doi:10.17223/1814147/58/01
30. Saint-Cyr M, Wong C, Schaverien M, et al. Perforasome theory: vascular anatomy and clinical implications. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2009;124(5):1529-44. doi:10.1097/PRS.0b013e3181b98a6c
31. Shvalb PG, Kalinin RE, Shanaev IN, et al. Specific topographical and anatomical features of the perforating veins of the lower leg. *Phlebology*. 2015; 9(2):18-24. (In Russ). doi:10.17116/phlebo2015 2918-24
32. Kalinin RE, Suchkov IA, Shanaev IN. Rare variants of formation of collateral circulation in patients with obliterating atherosclerosis of lower limb arteries. *Nauka Molodykh (Eruditio Juvenium)*. 2019;7(1):113-21. (In Russ). doi:10.23888/HMJ 201971113-121
33. Kalinin RE, Suchkov IA, Puchkova GA. A study of the femoral proximal valve function and influence of the *vis a tergo* and *vis a fronte* factors. *Avicenna Bulletin*. 2017;19(1):21-5. (In Russ). doi:10.25005/2074-0581-2017-19-1-21-25
34. Haimovici H, Steinman C, Caplan LH. Role of arterio-venous anastomoses in vascular disease of the lower extremity. *Annals of Surgery*. 1966;164(6):990-1002.
35. Pappas P, Duran W, Hobson R. *Pathology and cellular physiology of chronic venous insufficiency*. In: Gloviczki P, Yao JST, editors. *Handbook of venous disorders*. 2nd ed. London: Arnold; 2001. P. 58-67.

#### Информация об авторе [Author Info]

**Шанаев Иван Николаевич** – к.м.н., врач, Рязанский областной клинический кардиологический диспансер, Рязань, Российская Федерация. ORCID ID: 0000-0002-8967-3978.

**Ivan N. Shanaev** – PhD, a Physician, Ryazan Regional Cardiolgic Dispensary, Ryazan, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0002-8967-3978.

**Цитировать:** Шанаев И.Н. Современные теории патогенеза трофических язв венозной этиологии // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2019. Т. 7, №4. С. 600-611. doi:10.23888/HMJ201974600-611

**To cite this article:** Shanaev IN. Modern theories of pathogenesis of trophic ulcer of venous etiology. *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2019;7(4):600-11. doi:10.23888/HMJ201974600-611

**Поступила / Received:** 27.08.2019  
**Принята в печать / Accepted:** 20.12.2019