

ХИРУРГИЯ

УДК616.8-009.85+616.036.12

О.В. Фионик, С.М. Грязев, А.Ю. Семенов, Н.А. Бубнова
С.-Петербургский государственный университет, медицинский факультет

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ТРОФИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ, ВОЗНИКАЮЩИХ НА ФОНЕ
ХРОНИЧЕСКОЙ ВЕНОЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ (обзор литературы)**

Заболевания вен нижних конечностей на сегодняшний день относятся к самым распространенным заболеваниям сосудистой системы. Варикозная болезнь и хроническая венозная недостаточность (ХВН) встречаются у 10% всех хирургических больных. Венозными трофическими язвами, самым тяжелым проявлением ХВН, страдает около 1% населения, они составляют 70% всех язв нижних конечностей [1]. И если появление трофических венозных язв более характерно для лиц старше 50 лет, то варикозная болезнь и первые симптомы ХВН могут наблюдаться даже у лиц подросткового возраста. Проведенное в 2001 г. в Германии многоцентровое эпидемиологическое исследование выявило первые признаки ХВН у 14,8% школьников в возрасте 14-16 лет.

Наиболее частой причиной ХВН является варикозная болезнь. Прогрессирование проявлений ХВН при варикозной болезни происходит под воздействием многих факторов. Большое значение имеет генетическая предрасположенность. При сборе семейного анамнеза некоторыми авторами отмечается более частое развитие заболевания, если оно известно у родственников больного. Варикозная болезнь также чаще развивается у лиц с врожденной недостаточностью соединительной ткани. Впервые на это обратил внимание S. Arruda [2]. При этом варикозная болезнь сочетается с грыжами различной локализации, плоскостопием, стриями на коже. Возраст также считается одним из основных факторов риска при варикозной болезни. В третьем Базельском исследовании L.K. Widmer показал, что заболевание чаще встречается у лиц старше 70 лет [3]. Кроме того, в развитии варикозной болезни и ХВН немаловажную роль играет пол пациента. P. Voivin и B. Hutinel выявили, что варикозная болезнь у женщин наблюдается в два раза чаще, чем у мужчин [4]. Женский организм во время беременности подвергается воздействию разных факторов, многие из них способствуют возникновению и развитию варикозной болезни и хронической венозной недостаточности. В 1943 г. С.Е. McLennan на ранних стадиях беременности отмечал значительное увеличение давления в бедренной вене в отсутствие изменения давления в локтевой вене [5].

Это обусловлено повышением концентрации эстрогенов и прогестерона [6] во время беременности. Такие же изменения происходят и при приеме гормональных контрацептивов. Повышение концентрации этих гормонов способствует растяжению венозной стенки, которое может достигать 150% от нормы. Поданным А. Basellini и соавт., заболевание развивается в 5 раз чаще у женщин, имевших две и более беременности, по сравнению с женщинами, не имевшими их [7]. В развитии варикозной болезни огромную роль играет образ жизни человека, характер его трудовой деятельности, эндокринные нарушения, ожирение и некоторые другие факторы. Сочетанное воздействие этих факторов и приводит к возникновению заболеваний вен нижних конечностей и развитию ХВН.

В настоящее время общепринято, что ХВН развивается в результате повреждения или функциональной несостоятельности венозных клапанов. В монографии А.Н. Веденского о заболеваниях вен и венозной недостаточности описаны механизмы появления и прогрессирования варикозной болезни [8]. Органические или функциональные изменения ведут к тому, что клапаны прекращают противодействовать высокому гидростатическому давлению (в норме давление в венах тыла стопы 80-100 мм вод. ст., у больных с варикозной болезнью возрастает до 500-800 мм вод. ст. и более) в результате появляется зона венозной гипертензии [9].

AN. Nicolaidis и соавт. провели исследование по измерению давления в венах стопы во время движения. Они не выявили ни одного случая трофических нарушений при давлении менее 30 мм вод. ст. Однако если давление превышало 90 мм вод. ст., то вероятность появления трофической язвы приближалась к 100% [10]. Венозная гипертензия вызывает каскад патологических реакций на молекулярном, клеточном и тканевом уровнях. Причин повышения венозного давления можно назвать как минимум две: первая — длительное пребывание человека в неподвижном состоянии в положении «стоя» или «сидя» (ортостатическая венозная гипертензия); вторая — гидравлическое воздействие на мягкие ткани голени через перфорантные вены с клапанной недостаточностью, в которых скачкообразно повышается давление во время ходьбы при работе икроножных мышц (динамическая венозная гипертензия). Наиболее тяжелые нарушения наблюдаются в нижней трети внутренней поверхности голени. Здесь возникают патологические потоки крови, вследствие клапанной недостаточности поверхностных (вертикальный рефлюкс) и перфорантных вен из группы Кокета (горизонтальный рефлюкс). Вертикальный рефлюкс возникает в статическом положении, при подъеме тяжестей, кашле и др., а патологический горизонтальный поток крови инициируется сокращением икроножных мышц. Таким образом, венозная гипертензия оказывает негативное воздействие на ткани как в ортостазе, так и во время ходьбы. Термин ХВН объединяет все изменения, обусловленные расширением вен нижних конечностей и недостаточностью их клапанов, а также возникающей вследствие этого венозной гипертензией. А венозная гипертензия выступает причиной практически всех осложнений ХВН, в том числе и трофических изменений кожи. Прежде всего воздействие оказывается на мелкие вены, венулы и капилляры. Эти изменения часто не заметны, и ХВН протекает бессимптомно (за исключением развития на фоне варикозной болезни) или с минимальными клиническими проявлениями: усталость, тяжесть ног к вечеру, небольшие отеки лодыжек после физической нагрузки.

Независимо от причины ХВН, вызвана она изменениями поверхностных или глубоких вен либо обеих венозных систем, в патогенезе этого состояния основная роль отводится различным нарушениям микроциркуляции. Именно они приводят к изменениям кожи и подкожной жировой клетчатки, на которых основана классификация ХВН [11]: отек, телеангиоэктазии, пурпура, лимфангиопатия, варикозная экзема, липодерматосклероз, склероз фасций, венозные язвы.

Микроциркуляторное русло служит связующим звеном между артериальной и венозной системами. Патофизиологический механизм нарушения микроциркуляции может развиваться по типу нарушения притока или оттока крови либо вследствие первичных патологических изменений капилляров. К этому могут присоединяться гемореологические нарушения и нарушения проницаемости стенки микрососудов. Указанные изменения усиливают ишемию и гипоксию тканей.

В настоящее время выделяют следующие формы расстройств микроциркуляции: гиперемическая, спастическая, застойная, спастикоатоническая, стазическая [12]. Степень недостаточности микроциркуляции зависит от тяжести течения заболевания. Так, выяснено, что для I-II стадии ХВН (по классификации CEAP) характерна застойная форма нарушения микроциркуляции, при ХВН III стадии застойная форма переходит в спастикоатоническую, а при ХВН IV, V, VI стадий спастикоатоническая переходит в наиболее тяжелую стазическую форму [13].

На основании морфологических исследований установлено, что под воздействием венозной гипертензии архитектура капиллярной сети подвергается значительным изменениям. Число капилляров увеличивается, капилляры становятся извитыми, напоминающими почечные клубочки. Эти изменения, как правило, наиболее выражены в области голеностопного сустава [14]. Под действием венозной гипертензии происходит перегрузка венозного русла, венулы постепенно удлинняются, что приводит к появлению телеангиоэктазий. Крайнее проявление этого процесса — акроангиодерматит, так называемая венозная «корона» стопы в области медиальной лодыжки. Венозная гипертензия при длительном воздействии приводит к повышению проницаемости венозной стенки, что клинически проявляется отеком в области лодыжек, который возникает к вечеру и за время ночного отдыха проходит. Под воздействием венозной гипертензии происходит увеличение плотности капиллярного русла [15]. Капилляры становятся сильно извитыми и различного диаметра. Анатомические изменения создают функциональные артериоловенулярные шунты, способствующие тканевой гипоксии. В.М. Кошкин и соавт. [16], используя радионуклеидный клиренс-метод, показали, что с прогрессированием ХВН у пациентов с варикозной болезнью происходит ускоренная элиминация радиофармпрепарата в ортостазе, что объясняется развитием артериоловенулярного шунтирования. При дальнейшем прогрессировании ХВН капиллярная сеть разрежается и дерма подвергается склерозу с редукцией капиллярного русла [17]. Крайней степенью разрежения капиллярного русла является так называемая белая атрофия кожи, при которой капиллярное русло практически отсутствует, в нем определяются многочисленные тромбозы и отложения фибрина [18].

Н.Н. Майгровиц, основываясь на результатах проведенных исследований, сделал вывод, что уменьшение числа капилляров может способствовать увеличению притока крови по оставшимся сосудам, а расширение сосудов может приводить к снижению скорости кровотока [19]. Эти два механизма (функциональный и органический) встречаются на разных стадиях ХВН и могут наблюдаться на разных участках микроциркуляторного русла у одного и того же больного. Вероятно, увеличение притока крови к зоне, испытывающей воздействие венозной гипертензии, связано с так называемым эффектом воронки, который возникает, когда организм пытается компенсировать замедление кровотока в капиллярах, доставляя кровь к участку с нарушенной микроциркуляцией с той же объемной скоростью. В капиллярах скорость кровотока увеличивается по мере уменьшения их числа.

При этом количество эритроцитов в контрольном объеме остается постоянным как при венозном стазе, так и при увеличении скорости эритроцитов. Быстрый кровоток при небольшом числе капилляров нарушает обмен газов и поступление питательных веществ.

Клинические проявления прогрессирующей ХВН — изменения кожи и подкожной жировой клетчатки в области нижней трети голени, чаще в области медиальной лодыжки. Первым из них является пурпура, которую сменяет гиперпигментация, возникающая в результате экстравазации эритроцитов и повышенной проницаемости капилляров. При гистологическом исследовании в тканях обнаруживаются отложения гемосидерина и увеличение содержания меланина. Пурпура локализуется преимущественно на переднемедиальной поверхности голени, нередко вблизи несостоятельного перфоранта. Особое внимание заслуживает пурпура, возникающая при физическом усилии вследствие недостаточности работы венозной помпы и острой перегрузке микроциркуляторного русла, которая проявляется преходящей эритемой на нижней конечности у спортсменов после интенсивной физической нагрузки при ходьбе на 80 км, а у больных ХВН уже после нескольких часов ходьбы [20].

Кроме того, под воздействием ХВН может возникать так называемая варикозная экзема. Обычно она локализуется в нижней трети голени, вблизи несостоятельного перфоранта. Одна из теорий патогенеза объясняет возникновение экземы хроническим воспалением, которое вызывают лейкоциты, задерживающиеся в капиллярах кожи голени [21]. Тяжелые формы экземы наблюдаются при ХВН поздних стадий. Они обусловлены нарушением барьерной функции кожи и плохо поддаются лечению [22]. Варикозная экзема значительно повышает риск возникновения контактного дерматита, который может появиться при использовании препаратов для местного лечения [23].

По мере прогрессирования ХВН под воздействием постоянного интерстициального отека происходит активация фибробластов, вызывающая прогрессирующий склероз тканей. Этиология липодерматосклероза до конца не известна. Морфологическая картина воспаления на участках липодерматосклероза представлена лимфоцитарно-макрофагальными инфильтратами вокруг капилляров, образующих сплетения сосочкового слоя дермы. Инфильтраты, в свою очередь, окружены соединительнотканными волокнами и отложениями фибрина [24]. Склерозу подвергаются и глубже лежащие ткани. Прогрессирующий склероз фасции способствует атрофии мышц голени и их жировой дистрофии. Развиваются дегенеративные изменения голеностопного сустава, ахиллового сухожилия и жировой клетчатки стопы. В результате развивается анкилоз голеностопного сустава с ограничением тыльного сгибания. Все эти факторы ухудшают работу венозной помпы голени и способствуют прогрессированию ХВН. Измененные ткани могут обызвествляться [25]. W. Schmeller с группой ученых с помощью УЗИ и МРТ измеряли глубину склероза тканей и сопоставляли ее с тяжестью ХВН. Толщина измененных тканей 2,0–3,6 мм обычно наблюдается при ХВН IV стадии (по классификации CEAP); более 4 мм при венозных язвах; 4,0–5,5 мм — при сочетании венозных язв с нарушениями подвижности голеностопного сустава [26]. Как было недавно доказано [27], замещение нормальных тканей соединительной происходит в результате повышенного образования трансформирующего фактора роста В1 (ТФР-В1). R.J. Pappas и соавт. в проведенном исследовании показали, что при липодерматосклерозе повышается экспрессия гена, кодирующего этот фактор, который представляет собой мощный стимулятор склероза. Предполагают, что его выделяют активированные лейкоциты и именно он стимулирует фибробласты к синтезу коллагена, а как показал в своих исследованиях A. Chant [28], именно склероз кожи выступает основной причиной возникновения венозных язв, которые являются терминальной стадией ХВН.

В настоящий момент взгляды специалистов на патогенез ХВН изменились. Сегодня принято считать, что в патогенезе трофических расстройств при ХВН большую роль играет помимо гипоксии тканей реперфузия, возникающая после ишемии. Роль ишемии подтверждается значительным снижением парциального давления кислорода в области венозных язв и в прилегающих к ним тканях [29]. Помимо этого в зоне венозных язв снижено извлечение кислорода из крови [30]. При видеомикроскопии микроциркуляторного русла в области трофических нарушений в некоторых сосудах наблюдается значительное увеличение времени накопления и опорожнения [31]. Неоднородность перфузии ткани определяет то, что степень гипоксии меняется течением времени и на разных участках. Это обусловлено чередованием ишемии и реперфузии [32]. Повреждение ткани при ишемии и реперфузии имеет разные патогенетические механизмы. При ишемии недостаток кислорода и питательных веществ нарушает обмен веществ в клетках, способствуя накоплению вредных продуктов метаболизма [33]. Прежде всего изменяется метаболизм эндотелиальных клеток, в результате синтезируются медиаторы воспаления: простагландины, тромбоцитарный активирующий фактор-PAF, и митогенные факторы: фактор роста фибробластов FGF, сосудисто-эндотелиальный фактор роста VEGF, тромбоцитарный фактор роста PGF [34]. При реперфузии повреждение обусловлено задержкой и активацией большого количества лейкоцитов [35]. Первые предположения о возможном влиянии лейкоцитов на прогрессирование ХВН сделал в своих исследованиях С. Moyses. Он выявил задержку лейкоцитов в микроциркуляторном русле стоп здоровых испытуемых, длительно пребывающих в вынужденном ортостазе [36]. P.R.S. Thomas, G.B. Nash, J.A. Dprmandy провели сравнительное исследование и показали, что задержка лейкоцитов отмечается у больных с ХВН, у больных с варикозной болезнью без ХВН и у здоровых людей [37]. Исследуя патогенез венозных язв, P.D. Coleridge Smith с соавт. из медицинской школы лондонского университета впервые предположил, что задержка лейкоцитов в сосудах нижних конечностей, возникающая при венозной гипертензии, играет важную роль в прогрессировании трофических нарушений и возникновении венозных язв [38]. Активация лейкоцитов и их взаимодействие с эндотелиальными клетками мелких сосудов, а также их выход за пределы сосудистого русла усугубляют повреждение тканей, вызванное ишемией. Механизм этого явления изучен не полностью, но именно он, по мнению многих авторов, является основным звеном изменений, происходящих в микроциркуляторном русле при ХВН.

На первом этапе лейкоциты смещаются из центра движущейся крови к периферии потока, к стенке сосуда. Это происходит под действием силы сдвига, которая заставляет смещаться крупные и более ригидные, чем эритроциты, лейкоциты ближе к эндотелию. В человеческом организме сила сдвига самая слабая, но хорошо изученная [39]. Величина силы сдвига составляет 10 дин/см. J.N. Торрег и соавт., исследуя влияние силы сдвига на лейкоциты и клетки эндотелия, показали, что ответ клеток зависит не столько от абсолютной величины, сколько от изменения силы сдвига. В условиях действия постоянной силы сдвига увеличивается количество мРНК, кодирующей NO-син-тетазу [40], снижается экспрессия молекул адгезии CD11/CD18 лейкоцитов, так называемых интегринов. Когда действие силы сдвига постоянно, уменьшается количество псевдопод лейкоцитов и прекращается их миграция из кровеносного сосуда в ткани. Уменьшение силы сдвига вызывает противоположные процессы. Оно может быть обусловлено как снижением скорости кровотока, так и увеличением диаметра сосуда. Обычно это происходит, когда

кровь из капилляров попадает в посткапиллярные вены. В результате отмечается активация лейкоцитов, на что указывает повышенная экспрессия молекул клеточной адгезии (CD11/CD18) на их поверхности. Лейкоциты обрабатывают специфическими мечеными антителами и затем проводят проточную цитометрию. Было показано, что после венозной гипертензии лейкоциты, полученные из вен нижних конечностей здоровых добровольцев и больных с заболеваниями вен, активируются [41]. Р.С. Guimaraes и соавт. было проведено исследование лейкоцитов в бедренной вене после экспериментальной венозной гипертензии. В результате выяснилось, что задержка лейкоцитов в сосудах нижних конечностей у больных с ХВН происходит даже после кратковременной венозной гипертензии [42]. Активация лейкоцитов сопровождается усилением синтеза и выделением медиаторов воспаления, которые содержатся в цитоплазматических гранулах лейкоцитов, точнее нейтрофилов [43]. О дегрануляции нейтрофилов свидетельствует высокий уровень в плазме эластазы [44] и лактофerrина [45]. Однако уровень этих веществ у больных с неосложненной формой варикозного расширения вен и у больных, страдающих венозными трофическими язвами, одинаков, что указывает на развитие системной воспалительной реакции на всех этапах прогрессирования ХВН нижних конечностей. Аналогичный вывод был сделан при создании экспериментальной венозной гипертензии в верхних конечностях. Оказалось, что задержка лейкоцитов также значительно больше у больных с заболеваниями вен конечностей, чем у здоровых добровольцев [46]. S.Takase и соавт., исследуя нейтрофилы, погруженные в плазму больных ХВН, доказали, что плазма больных содержит вещество, стимулирующее лейкоциты [47]. Помимо этого в крови больных ХВН обнаруживается большое число агрегатов тромбоцитов и моноцитов, а также тромбоцитов и нейтрофилов, что свидетельствует об активации клеток крови. Активированные лейкоциты активируют и эндотелий сосудов. Об этом свидетельствует повышение синтеза молекул клеточной адгезии на внешней мембране эндотелиоцитов ICAM-I (молекула межклеточной адгезии-1) и VCAM (молекула адгезии к стенке сосудов), которые обеспечивают прочную межклеточную адгезию [49].

В нормальных условиях интегрины лейкоцитов и иммуноглобулины эндотелиальных клеток не связываются друг с другом. G.W. Schmid-Schonbein в эксперименте показал, что повышение венозного давления может быть фактором, запускающим воспаление в венозной стенке, а вследствие этого процесса лейкоциты взаимодействуют с эндотелием [50].

Ключевым моментом, провоцируемым различными медиаторами воспаления, является синтез селектинов класса E, P и L, обеспечивающих слабую межклеточную адгезию, с которой связан роллинг лейкоцитов. L-адгезивная молекула, синтезируемая лейкоцитами, постоянно находится на их поверхности и быстро, в течение 5 мин, исчезает после активации макрофагов. L-селектин обеспечивает миграцию лейкоцитов в паравасальное пространство. Два других селектина (P и E) выявляются на поверхности активированных эндотелиальных клеток [33]. Особенности P-селектина — его мобилизация из внутриклеточных депо и быстрое появление на поверхности эндотелиальных клеток: через 5-10 мин после воздействия различных медиаторов воспаления (гистамина, тромбина, свободных радикалов).

После длительного воздействия на эндотелиальные клетки медиаторов воспаления начинается синтез E-селектина, который появляется на поверхности клеток спустя несколько часов. Одновременно с этим возобновляется синтез P-селектина. P- и E-селектины взаимодействуют с олигосахаридами L-селектина лейкоцитов и создают с последними слабый переменный адгезивный контакт. В результате возникает перекачивание (роллинг) лейкоцитов [51]. K. Lev при избирательном стирании генов экспериментально подтвердил теорию участия P- и L-селектина в роллинге лейкоцитов по эндотелию [52]. P-селектин также может взаимодействовать с PSGL-I (гликопротеидный лиганд P-селектина типа 1 на поверхности лейкоцитов. Селектины могут взаимодействовать также с антигенами Льюиса X5, имеющимися на тех и других клетках [53]. Активное участие селектинов в роллинге лейкоцитов подтверждается также блокадой этого процесса при воздействии моноклональных антител к P- и L-селектинам [54]. Моноклональные антитела к E-селектину не блокируют лейкоцитарный роллинг, что, по-видимому, обусловлено участием медленно синтезируемого E-селектина на более поздних стадиях воспаления. В результате роллинга резко замедляется движение лейкоцитов и увеличивается время их контакта с эндотелиоцитами, а также различными медиаторами воспаления — гистамином, факторами агрегации тромбоцитов, лейкотриеном B₄, цитокинами и др. Это приводит к изменению характера адгезии лейкоцитов и эндотелия. Интегрины лейкоцитов, взаимодействуя с иммуноглобулинами ICAM-I и VCAM, образуют прочную связь в результате формирования комплекса CD11/CD18-ICAM-I. Именно этой реакцией можно объяснить резкое увеличение числа лейкоцитов, фиксированных в посткапиллярных венах при ХВН. Косвенным подтверждением такого утверждения является то, что антитела к CD11, CD18, и ICAM-I предупреждают лейкоцитарное повреждение сосудов микроциркуляторного русла и паравасальных тканей. После фиксации лейкоцита происходит передача сигнала, в результате осуществляется деполимеризация актина в эндотелиальных клетках и фосфорилирование белков цитоскелета [55]. Деполимеризация актина необходима для образования пор в эндотелии, через которые лейкоциты могут покидать кровеносное русло.

Как показали в своих исследованиях D. Feng с соавт., лейкоциты могут мигрировать как сквозь эндотелиальные клетки, так и между ними [56]. Этот процесс регулирует молекула PECAM-1 (CD31-фактор адгезии тромбоцитов к эндотелию), интенсивный синтез которой происходит при длительной венозной гипертензии. Следует отметить, что в эндотелиальных клетках PECAM-1 фиксируется только на обращенных друг к другу боковых поверхностях, т.е. именно там, где лейкоциты преодолевают сосудистую стенку. Движение лейкоцитов определяется градиентом PECAM-1, концентрация которого возрастает по направлению к паравасальному пространству. Значение иммуноглобулина PECAM-1 доказывает блокада трансэндотелиальной миграции лейкоцитов после воздействия моноклональных антител к нему. При этом изменения адгезивных реакций не происходит. В основе отмеченных явлений лежит процесс связывания друг с другом молекул PECAM-1 лейкоцитов и эндотелиоцитов. Во время миграции значительная часть лейкоцитов разрушается, о чем свидетельствует возрастание активности эластазы и лактофerrина — ферментов, накапливающихся в гранулах макрофагов. В результате расширяется зона повреждения эндотелия и в крови возрастает концентрация гидрофильных адгезивных молекул и других медиаторов воспаления, увеличивающих площадь клеточного взаимодействия.

Миграция лейкоцитов из сосудистого русла в паравасальное пространство — реакция, характерная для острого и хронического воспаления. Необходимо отметить, что лейкоциты у пациентов с ХВН по сравнению с лейкоцитами здоровых людей более лабильны. Это подтверждается тем, что они начинают активно вырабатывать свободные радикалы кислорода и различные ферменты в присутствии только медиаторов воспаления. Выделяющиеся из активированных лейкоцитов токсичные компоненты — цитоки-

ны, лейкотриены, свободные радикалы кислорода, протеолитические ферменты и фактор активации тромбоцитов приводят к развитию хронического воспаления и непосредственно вызывают некроз кожи. Под воздействием этих веществ происходит повреждение стенок сосудов. В результате транс- и межклеточной миграции лейкоцитов в стенке капилляров остаются отверстия диаметром 50-100 нм. Через них происходит экстравазация плазменных протеинов, в том числе фибриногена. Он подвергается полимеризации, сопровождающейся образованием фибрина вокруг капилляров [19]. При этом вокруг капилляров формируются фибриновые муфты, что усугубляет метаболические нарушения и способствует индукции тканей, развитию липодерматосклероза и язвы. Отмечается выраженная инфильтрация клеточными группировками, состоящими преимущественно из макрофагов и Т-лимфоцитов. С помощью иммуногистохимических методов был исследован состав перикапиллярных муфт, часто наблюдаемых при ХВН в стадии трофических расстройств. Установлено, что они обычно содержат коллаген IV типа, ламинин, фибронектин, тенасцин и фибрин. Вслед за плазмой и лейкоцитами в интерстициальное пространство выходят эритроциты. Гемоглобин, освобождающийся при их распаде, трансформируется в гемосидерин, который накапливается в коже, образуя темные бурые пятна (гиперпигментация). При воздействии свободных радикалов кислорода на фосфолипиды макрофагов и эндотелиоцитов образуются везикулы, содержащие липиды, сходные по структуре с факторами активации тромбоцитов. Их высвобождение в результате деструкции клеток и попадание в системный кровоток вызывают массивную активацию лейкоцитов. Этим, вероятно, можно объяснить дистанцированные от патологического очага трофические нарушения кожи, например явления венозной экземы на неповрежденной конечности или мигрирующие формы индуративного целлюлита.

При тяжелых формах ХВН развиваются системные гемостазиологические нарушения (повышается содержание комплексов тромбин-анти тромбин III, плазмин-антиплазмин, фибриногена и протромбина), обуславливающие развитие синдрома гипервязкости крови и усиливающие микроциркуляторный стаз. Скопление в интерстициальной ткани большого количества жидкости приводит к перегрузке лимфатической системы, которая способна частично компенсировать ослабление функции венозных капилляров — реабсорбции воды, но не может полностью ее заменить. В норме через лимфатическую систему удаляется около 10% межтканевой жидкости. На ранних стадиях ХВН количество жидкости, поступающей в межклеточное пространство, относительно невелико и лимфатическая система удаляет ее излишек почти полностью. Дальнейшее увеличение объема интерстициальной жидкости приводит к перегрузке лимфатического русла [57]. Лимфатические сосуды расширяются, появляются их спиралевидная извитость и гипоплазия, а клапанный аппарат разрушается. Лимфатическая система выполняет еще одну очень важную функцию, которая не дублируется кровеносной системой: она эвакуирует из межклеточного пространства белковые макромолекулы и их фрагменты. Грубое нарушение лимфатического оттока приводит к еще большему усилению отеков. Присоединение к венозной недостаточности лимфедемы способствует депонированию в тканях денатурированных белков и продуктов тканевого метаболизма, обладающих антигенными свойствами. В результате этих нарушений запускается реакция антиген — антитело, образуются иммунные комплексы, блокируются системы Т- и В-лимфоцитов, развиваются все условия для возникновения крайней степени тяжести ХВН — венозной язвы.

В настоящее время проблема лечения трофических нарушений венозной этиологии остается нерешенной. Несмотря на многочисленные исследования в этой области медицины остается множество вопросов, решение которых позволит улучшить качество оказания медицинской помощи больным, страдающим этим заболеванием.

Summary

Fionik O.V., Grayzev S.M., Semenov A.U., Bubnova N.A. Pathogenesis of trophic disorder lower extremities chronic venous insufficiency.

Литература

1. Zbinden O. Progression of Varicose Vein Disease. Changes in Varicose Vein Findings in 11 Years: Thesis. Basel, Switzerland, 1994.
2. Arruda S. Aspectos etiopatogenicos das varizes ns gravidez // Rev. Bras. Cardiovasc. 1966. Vol. 2. P 125-134.
3. Peripheral Venous Disorders. Prevalence and Socio-medical Importance. Observations in 4529 Apparently Healthy Persons. Basle Study III // Ed. L.K. Widmer. Bern, 1978.
4. Boivin P., Hutinel B. Varices et grossesse // J. Mal. Vasc. 1987. Vol. 12. R 218-221.
5. McLennan C.E. Antecubital and femoral venous pressure in normal and toxemic pregnancy // Am. Obstet. Gynecol. 1943. Vol. 45. P. 568-570.
6. Rezende L., Linkares E. Endocrinologia do Cito Gravidico in Rezende i ed Obstetrcia. Rio de Janeiro, 1974. P. 116-129.
7. Basellini A., Agus G.B., Antonucci E., Papacharalambus D. Le varici in gravidanza // Ann. Oster. Ginecol. Med. Perinat. 1985. Vol. 106. R 337-341.
8. Веденский А.Н. Варикозная болезнь. JL., 1983. 208 с.
9. Belcaro G., Christopoulos D., Nicolaidis A.N. Lower extremity venous hemodynamics // Ann. Vase. Surg. 1991. Vol. 5 R 305-310.
10. Nicolaidis A.N., Hussein M.K., Szendro G. et al. The relation of venous ulceration with ambulatory venous pressure measurement // J. Vase Surg. 1993. Vol. 17. R 414-419.
11. Griton P., Widmer L.K. Classification des varices et de l'insuffisance veineuse [Classification of varices and venous insufficiency] // J. Mai. Vase. 1992. Vol. 17. Suppl. B. R 102-108.
12. Козлов В.И., Мельман Е.П., Нейко Е.М., Шутка Б.В. Гистофизиология капилляров. СПб., 1994. 234 с.
13. Козлов В.И., Азизов Г.А., Гурова О.А. Компьютерная TV-микроскопия сосудов конъюнктивы глазного яблока в оценке состояния микроциркуляции крови. М., 2004. 25 с.
14. Laurora G., Pizzicannella G., Cesarone M.R. et al. Skinflux and histology in venous hypertension // Vase Surg. 1993. Vol. 27. R 110-114.

15. Franzeck U.L., Bellinger A., Hutch A. Transcutaneous oxygen tension and capillary morphologic characteristics and density in patients with chronic venous incompetence // *Circulation*. 1984. Vol. 70. R 806-811.
16. Кошкин И.М., Каралкин А.В., Саутова Г.Т., Насташева О.Д. Микро- и макроциркуляция в нижних конечностях у больных с различными формами хронической венозной недостаточности. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2004. Т. 2. № 10. С. 47-51.
17. Bollinger A., Leu A.J., Hoffmann U., Franzeck U.K. Microvascular changes in venous disease: an update // *Angiology*. 1997. Vol. 48. R 27-32.
18. Coleridge Smith P.D. Microcirculation in Venous Disease. 2nd ed. Austin, Tex: Landes. 2000. R 245.
19. Mayrovitz H.N., Reagan M.B. Gender differences in facial skin blood perfusion during basal and heated conditions determined by laser Doppler flowmetry // *Microvasc. Res*. 1993. Vol. 45. R 211-218.
20. Prins M., Veraart J.C., Vermeulen A.N. et al. Leucocytoclastic vasculitis induced by prolonged exercise // *Br. J. Dermatol*. 1996. Vol. 134. R 915-918.
21. Coleridge Smith P.D. Neutrophil activation and mediators of inflammation in chronic venous insufficiency // *J. Vasc. Res*. 1999. Vol. 36. Suppl. 1. R 24-36.
22. Wolalek H., Vanscheidt W., Stojadinovic M. Evaporimetrische Barrierefunktionsprüfung der Unterschenkelhaut bei Patienten mit chronischer Veneninsuffizienz [Measurement of evaporation to assess barrier function of the leg in patients with chronic venous insufficiency] // *Phlebologie*. 1991. Bd 20. S. 17-20.
23. Zortea-Cafiliseh C., Hanser-Conza M. Kontaktallergie bei chronischer Veneninsuffizienz [Contact allergy in chronic venous insufficiency: therapeutic consequences from the dermatological viewpoint] // *Therap. Umschau*. 1984. Bd 41. S. 863-868.
24. Bumand K.G., Whimster I., Naidoo A., Browse N.L. Pericapillary fibrin in the ulcer-bearing skin of the leg: the cause of lipodermatosclerosis and venous ulceration. *Venous Ulcer Collaborators* // *Am. J. Surg*. 1998. Vol. 176 P. 172-175.
25. Schmeller W., Gmelin E., Rosenthal N. Veränderungen des retromalleolarraums bei chronisch venösem und arthrogenem Stauungssyndrom [Changes in the retromalleolar space in chronic venous insufficiency and arthrogenous stasis syndrome] // *Phli. Proktol*. 1989. Vol. 18. R 175-181.
26. Schmeller W., Welzel J., Plettenberg A. Lokalisation und prägung der Dermatoliposklerose lassen sich mittels 20 M Sonographie gut beurteilen [Localization and degree of expansion of dermatoliposclerosis can be well evaluated with 20 MHz ultrasound] // *Vasa*. 1993. Vol. 22. R 219-226.
27. Pappas P.J., You R., Rameshwar P. et al. Dermal tissue fibrosis in patients with chronic venous insufficiency is associated with increased transforming growth factor- β 1 gene expression and protein production // *J. Vasc. Surg*. 1999. Vol. 30. R 1129-1145.
28. Chant A. The biomechanics of leg ulceration // *Ann. R. Coll. Surg. Engl*. 1999. Vol. 81. R 80-85.
29. Mani R., Gorman E.W., White J.E. Transcutaneous measurements of oxygen tension at edges of leg ulcers: preliminary communication // *J. R. Soc. Med*. 1986. Vol. 79. R 650-655.
30. Gowland Hopkins N.F., Spinks T.J., Rhodes C.G. et al. Positron emission tomography in venous ulceration and liposclerosis: study of regional tissue function // *BMJ*. 1983. Vol. 286. R 333-336.
31. Haselbaeh P., Vollenweider U., Moneta G., Bollinger A. Microangiopathy in severe chronic venous insufficiency evaluated by fluorescence video-microscopy // *Phlebology*. 1986. R 159-169.
32. Pearson J.D. Pathophysiologic mechanisms involving leucocytes in chronic venous insufficiency // *Prog. Appl. Microcirc*. 1999. Vol. 23. R 82-90.
33. Gute D.C., Korthuis R.J. Role of leucocyte adherence in reperfusion // *J. Vasc. Res*. 1999. Vol. 36. R 15-23.
34. Jerome S.N., Akimitsu T., Korthuis R.J. Leukocyte adhesion, edema and postischemic capillary no-reflow // *Am. J. Physiol*. 1994. Vol. 267. R 1329-1336.
35. Korthuis R.J., Garden D.L., Granger D. IV. Cellular dysfunction induced by ischemia/reperfusion: role of reactive oxygen metabolites and granulocytes // *Biological Consequences of Oxidative Stress: Implications for Cardiovascular Disease and Carcinogenesis* / Eds. L. Spatz, A.D. Bloom. New York.
36. Moyses C., Cederholm-Williams C.A., Miehle C.C. Haemoconcentration and accumulation of white cells in the feet during venous stasis // *Int. J. Microcirc*. 1987. Vol. 5. R 311-320.
37. Thomas P.R.S., Nash G.B., Dormandy J.A. White cell accumulation in dependent legs of patients with venous hypertension: a possible mechanism for trophic changes in the skin // *BMJ*. 1988. Vol. 296. R 1693-1695.
38. Coleridge Smith P.D., Thomas P., Seurr J.H., Dormandy J.H. Causes of venous ulceration: a new hypothesis // *BMJ*. 1988. Vol. 296. R 1726-1728.
39. Fukuda S., Yasu T., Predeseu D.N., Schmid-Sehonbein G.W. Mechanisms for regulation of fluid shear stress response in circulating leukocytes [UltraRapid Communication] // *Circ. Res*. 2000. Vol. 86. R 13-18.
40. Topper J.N., Cai J., Falb D. et al. Identification of vascular endothelial genes differentially responsive to fluid mechanical stimuli: cyclooxygenase-2, manganese superoxide dismutase, and endothelial cell nitric oxide synthase are selectively up-regulated by steady laminar shear stress // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1996. Vol. 93. R 10417-10422.
41. Saharay M., Shields D.A., Porter J.B. et al. Leukocyte activity in the microcirculation of the leg in patients with chronic venous disease // *J. Vasc. Surg*. 1997. Vol. 26. R 265-273.
42. Guimaraes P.C., Pueeh-Leao P., Netto B.M. et al. Variations in white blood count, thromboxane B2 levels and hematocrit in chronic venous hypertension // *Rev. Paul. Med*. 1998. Vol. 116. R 1721-1726.
43. Coleridge Smith P.D. Neutrophil activation and mediators of inflammation in chronic venous insufficiency // *J. Vasc. Res*. 1999. Vol. 36. Suppl. 1. R 24-36.
44. Shields D.A., Andaz S., Sarin S. et al. Plasma elastase in venous disease // *Br. J. Surg*. 1994. Vol. 81. R 1496-1499.
45. Shields D.A., Andaz S., Abeysinghe R.D. et al. Plasma lactoferrin as a marker of white cell degranulation in venous disease // *Phlebology*. 1994. Vol. 9. R 55-58.

46. Vanscheidt W., Kresse O., Haeh-Wunderle V. et al. Leg ulcer patients: no decreased fibrinolytic response but white cell trapping after venous occlusion of the upper limb // *Phlebology*. 1992. Vol. 7. R 92-96.
47. Takase S., Schmid-Sehonbein G.W., Bergan J.J. Leukocyte activation in patients with venous insufficiency // *J. Vase. Surg.* 1999. Vol. 30. R 148-156.
48. Powell C.C., Rohrer M.F., Bamard M.B. et al. Chronic venous insufficiency is associated with increased platelet and monocyte activation and aggregation // *Vase. Surg.* 1999. Vol. 30. R 844-853.
49. Pesehen M., Lahaye T., Hennig B. et al. Expression of the adhesion molecules ICAM-1, VCAM-1, LEA-land VLA-4 in the skin is modulated in progressing stages of chronic venous insufficiency // *Acta. Derm. Venereal.* (Stockh). 1999. Vol. 79. R 27-32.
50. Schmid-Sehonbein G.W. Взаимодействие лейкоцитов и эндотелия при хронической венозной недостаточности нижних конечностей // *Медикография*. 2000. Т. 3. № 22. С. 8-12.
51. Finger E.B., Puri K.D., Alon R. et al. Adhesion through L-selectin requires a threshold hydrodynamic shear // *Nature*. 1996. Vol. 379. P. 266-269.
52. Ley K. Molecular mechanisms of leukocyte recruitment in the inflammatory process // *Cardiovasc. Res.* 1996. Vol. 32. R 733-742.
53. Weyl A., Vanscheidt W., Weiss J.M. et al. Expression of the adhesion molecules ICAM-1, VCAM-I, and E-selectin and their ligands VLA-4 and LFA-I in chronic venous leg ulcers // *J. Am. Acad. Dermatol.* 1996. Vol. 34. R 418-423.
54. Lawrence M.B., Springer T.A. Leukocytes roll on a selectin at physiologic flow rates: distinction from and prerequisite for adhesion through integrins // *Cell*. 1991. Vol. 65. R 859-873.
55. Hixenbaugh E.A., Goeckeler Z.M., Papaiya N.N. et al. Stimulated neutrophils induce myosin light chain phosphorylation and isometric tension in endothelial cells // *Am.J. Physiol.* 1997. Vol. 273. R 981 - 988.
56. Feng D., Nagy J.A., Pyne K. et al. Neutrophils emigrate from venules by a transendothelial cell pathway in response to FMLP // *J. Exp. Med.* 1998. Vol. 187. R 903-915.
57. Bollinger A., Leu A.J., Hoffmann U., Franzeek U.K. Microvascular changes in venous disease: an update // *Angiology*. 1997. Vol. 48. R 27-32.

Статья поступила в редакцию 13 июля 2006 г.

