

О некоторых новых аспектах патогенеза венозных трофических язв

Б.В. Болдин¹, В.Ю. Богачёв^{1,2}, П.Ю. Туркин¹, Н.О. Сомов^{1✉}, nikitasomer@gmail.com, А.П. Эттингер¹, Г.А. Варич¹

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

² Первый флебологический центр; 117447, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 31

Резюме

Венозные трофические язвы являются одними из самых распространенных в популяции и затратных с позиции расходов на лечение осложнений хронической венозной недостаточности. Распространенность венозных трофических язв составляет от 0,18 до 1%. В возрасте старше 65 лет она увеличивается до 4%. Причиной образования венозных трофических язв являются хронические заболевания вен нижних конечностей – это термин, включающий в себя широкий спектр морфологических и функциональных нарушений, влияющих на венозную систему. В то же время даже после проведенного консервативного лечения уровень рецидивирования венозных трофических язв остается крайне высоким, что приводит к увеличению продолжительности лечения пациентов в стационаре, в ряде случаев являясь причиной стойкой инвалидизации пациентов трудоспособного возраста. В литературе накоплен огромный объем как фундаментальных, так и клинических исследований, посвященных вопросам этиологии, патогенеза, диагностики и лечения венозных язв. Вместе с тем, несмотря на многочисленность исследований, число пациентов с данным заболеванием продолжает неуклонно увеличиваться, а ряд важных аспектов патогенеза до сих пор не изучен. Кроме того, данные работы не позволяют сформировать единую концепцию патогенеза венозных язв, что, в свою очередь, влияет на эффективность их лечения. В нашем исследовании освещаются современные аспекты патогенеза венозных трофических язв, которые могут иметь ключевое значение в лечении этой патологии. Определяются перспективные направления научного поиска в данной области. Это требует более углубленного изучения аспектов межклеточных взаимодействий, а также открывает перспективу для поиска новых методов воздействия на патогенез венозных трофических язв с учетом наличия резистентной к стандартным антибактериальным средствам микрофлоры.

Ключевые слова: хроническая венозная недостаточность, венозные трофические язвы, этиопатогенез, консервативное лечение, рецидив

Для цитирования: Болдин БВ, Богачёв ВЮ, Туркин ПЮ, Сомов НО, Эттингер АП, Варич ГА. О некоторых новых аспектах патогенеза венозных трофических язв. *Амбулаторная хирургия*. 2023;20(2):102–109. <https://doi.org/10.21518/akh2023-039>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Some new aspects of the pathogenesis of venous trophic ulcers

Boris V. Boldin¹, Vadim Yu. Bogachev^{1,2}, Pavel Yu. Turkin¹, Nikita O. Somov^{1✉}, nikitasomer@gmail.com, Alexander P. Oettinger¹, Georgiy A. Varich¹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St, Moscow, 117997, Russia

² First Phlebological Center; 31, Dmitry Ulyanov St, Moscow, 117447, Russia

Abstract

Venous trophic ulcers are one of the most common in the population, and costly in terms of treatment costs for complications of chronic venous insufficiency. The prevalence of venous trophic ulcers ranges from 0.18 to 1%. Over the age of 65 it increases to 4%. The cause of the formation of venous trophic ulcers is chronic diseases of the veins of the lower extremities. Chronic disease of the veins is a term that includes a wide range of morphological and functional disorders affecting the venous system. At the same time, even after conservative treatment, the level of recurrence of venous trophic ulcers remains extremely high, which leads to an increase in the duration of treatment for patients in the hospital, in some cases causing permanent disability in patients of working age. The literature has accumulated a huge volume of both fundamental and clinical research on the etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of venous ulcers. However, despite the numerous studies, the number of patients with this disease continues to steadily increase, and a number of important aspects of the pathogenesis have not yet been studied. In addition, these works do not allow us to formulate a unified concept of the pathogenesis of venous ulcers, which in turn affects the effectiveness of treatment of venous trophic ulcers. Our study highlights modern aspects of the pathogenesis of venous trophic ulcers, which may be of key importance in the treatment of this pathology. Promising directions of scientific research in this area are determined. This requires a more in-depth study of aspects of intercellular interactions, and also opens up the prospect of searching for new methods of influencing the pathogenesis of venous trophic ulcers, taking into account the presence of microflora resistant to standard antibacterial agents.

Keywords: chronic venous insufficiency, venous trophic ulcers, etiopathogenesis, conservative treatment, relapse

For citation: Boldin BV, Bogachev VYu, Turkin PYu, Somov NO, Oettinger AP, Varich GA. On some new aspects of the pathogenesis of venous trophic ulcers. *Ambulatornaya Khirurgiya*. 2023;20(2):102–109. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/akh2023-039>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

◆ ВВЕДЕНИЕ

Одними из наиболее тяжелых осложнений хронических заболеваний вен (ХЗВ) являются венозные трофические язвы (ВТЯ), представляющие собой открытые поражения кожи, локализованные в нижней и средней трети голени. ВТЯ являются наиболее распространенным типом ТЯ, на их долю приходится около 60–80% от общего числа язв. Распространенность ВТЯ составляет от 0,18 до 1% [1–3]. В возрасте старше 65 лет она увеличивается до 4% [4–7].

Причиной образования ВТЯ являются ХЗВ нижних конечностей. ХЗВ – термин, включающий широкий спектр морфологических и функциональных нарушений, влияющих на венозную систему. Предпосылками для развития ХЗВ являются наследственные факторы, возраст старше 50 лет, избыточная масса тела [2, 3]. Кроме того, важную роль играет малоподвижный образ жизни, нерациональное питание, использование контрацептивов, перенесенный ранее тромбоз глубоких вен, тяжелые травмы нижних конечностей [4, 8].

Лечение пациентов с венозными язвами по праву считается одним из самых затратных в современной медицине: в западных странах на таких пациентов ежегодно расходуется до 2 млрд долл. [9]. Подобные затраты обусловлены значительной длительностью лечения, высокой стоимостью расходных материалов и существенной частотой рецидивов заболевания [10, 11]. При этом оценка экономических затрат на лечение больных ВТЯ в России сегодня представляется затруднительной. Известно, что пациенты пожилого и старческого возраста зачастую прибегают к самолечению или не привержены к лечению в целом. Нередко у данных пациентов имеется неблагоприятный коморбидный фон. Наличие таких заболеваний, как сахарный диабет, артериальная гипертензия, хроническая артериальная недостаточность, лишь усугубляет течение болезни и увеличивает продолжительность лечения [4].

Учитывая достигнутый прогресс в методах лечения ВТЯ и профилактике их возникновения, вероятность рецидива остается высокой даже после радикальной хирургической коррекции патологического венозного сброса. При устранении патологического рефлюкса крови по стволу большой подкожной вены и через несостоятельные перфорантные вены рецидив ВТЯ развивается у оперированных больных в 5–80% случаев.

Причем более чем у половины пациентов он развивается в течение первых 5 лет после хирургического вмешательства [11–13]. В то же время после проведенного консервативного лечения уровень рецидивирования ВТЯ варьирует от 15 до 100%, что приводит к увеличению продолжительности лечения в стационаре, в ряде случаев являясь причиной стойкой инвалидизации пациентов трудоспособного возраста [6, 7].

◆ СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА ВЕНОЗНЫХ ТРОФИЧЕСКИХ ЯЗВ

В настоящий момент среди теорий образования ВТЯ нижних конечностей выделяют следующие:

- теория нарушения микроциркуляции;
- теория гипоксии;
- фибриновая экссудативная теория;
- теория лейкоцитарной агрессии;
- нарушение регуляции цитокинов;
- микробная теория;
- теория иммунных нарушений.

Все эти концепции рассматривают хроническую венозную недостаточность (ХВН) как первичное звено патогенеза ВТЯ. В литературе основное место в развитии синдрома ХВН отводится клапанной теории, связывающей возникновение трофических расстройств с дисфункцией клапанного аппарата поверхностных и (или) глубоких вен нижних конечностей [14]. Ретроградный ток крови приводит к возникновению венозной гипертензии, снижению перфузионной разницы в микроциркуляторном звене, развитию воспаления в перикапиллярном пространстве. Это вызывает ухудшение питания тканей и, как следствие, развитие ТЯ [15].

Микроциркуляторное русло является связующим звеном между артериальной и венозной системами и непосредственно обеспечивает питание тканей. Расстройства микроциркуляции при ХЗВ проявляются раньше клинических симптомов ХВН, определяя при этом тяжесть заболевания. В настоящее время принято выделять следующие формы расстройств микроциркуляции:

- гиперемическая,
- спастическая,
- застойная,
- спастико-атоническая,
- стазическая.

Степень недостаточности микроциркуляции напрямую будет зависеть от тяжести течения заболевания. Доказано, что для ранних стадий ХВН (1–2-я по классификации CEAP (Clinic, Etiology, Anatomy, Pathogenesis)) характерна застойная форма нарушения микроциркуляции [16]. При 3-й стадии застойная форма переходит в спастико-атоническую, а на 4–6-й спастико-атоническая форма переходит в наиболее тяжелую, стазическую форму [16, 17]. Венозный застой в сочетании с венозной гипертензией проявляется преимущественно в дистальных отделах нижних конечностей, что приводит к нарушению микроциркуляции именно в этой области с последующим развитием венозной гиперволемии [18]. O. Mutlak et al. в своем исследовании показали, что венозная гиперволемия может являться основным фактором, способствующим развитию венозной гипоксии и микрососудистой ишемии [19]. К этому часто присоединяются гемореологические нарушения, а хроническое повышение венозного давления служит причиной реализации каскада патологических процессов на уровне микроциркуляторного русла, включая накопление тканевых метаболитов, активацию лейкоцитов и макрофагов, нарастание явлений клеточного апоптоза, что способствует появлению большого количества свободных радикалов, лизосомальных ферментов и местных медиаторов воспаления [20]. Также у больных ВТЯ отмечается резкое снижение тканевого и объемного кровотока, о чем свидетельствует лазерная доплеровская флоуметрия и ультразвуковое исследование [21–25].

В то же время одной из форм ХЗВ является посттромбофлебитическая болезнь (ПТБ), которая, по данным A.G. Shrinivas et al., играет важную роль в возникновении ВТЯ [26]. Было показано, что появление ВТЯ обусловлено нарушением венозного оттока по глубоким венам, а также патологическим венозным рефлюксом, в то время как варикозная болезнь не играет в патогенезе ВТЯ существенной роли. Со временем нарушение оттока по глубоким венам в результате флебосклероза приводит к недостаточности клапанов перфорантных и поверхностных вен, а в конечном счете – к нарушению венозного оттока от конечности. Далее происходит экстравазация макромолекул хемоаттрактантов (фибриноген и $\alpha 2$ -макроглобулин) и эритроцитов в дерму, что ведет к повышенной экспрессии ICAM-1 (фактор межклеточной адгезии 1) эндотелиальными клетками. На фоне экстравазации возникает диapedез лимфоцитов и макрофагов, что приводит к хроническому воспалению. Далее происходит образование белково-лейкоцитарной манжеты вокруг капилляров и посткапиллярных венул,

возникают отложения коллагена и явления тканевой гипоксии [27, 28]. Однако следует отметить, что, по данным Z. Maksimović и M. Maksimović, степень гипоксии при варикозной болезни нижних конечностей и ПТБ различна: в то время как при варикозе нижних конечностей гипоксия носит относительный характер, при ПТБ ее можно охарактеризовать как абсолютную за счет увеличенного содержания кислорода в венозной крови по сравнению с контралатеральной здоровой ногой [29].

Особая роль в патогенезе развития трофических нарушений кожи отводится лейкоцитам, которые в условиях венозного застоя фиксируются (trapping) к эндотелию капилляров, а затем накапливаются в микроциркуляторном русле, активируются с выбросом ими лизосомальных ферментов и мигрируют в ткани [30]. Так, J.C. McDaniel et al. полагают, что скопление полиморфноядерных лейкоцитов (ПМЯЛ) играет ведущую роль в патогенезе ВТЯ [31]. Хотя ПМЯЛ (например, нейтрофилы) необходимы на первой стадии заживления ран для борьбы с патогенными микроорганизмами, их устойчивые высокие уровни, обычно обнаруживаемые в микросредах ВТЯ, вредны для заживления [32, 33]. Выделяющиеся из активированных лейкоцитов цитокины, лейкотриены, простагландины, протеолитические ферменты, факторы активации тромбоцитов, а также свободные радикалы кислорода приводят к развитию и прогрессированию хронического воспаления с нарушением барьерной функции кожи, что сопровождается массивным экссудативным процессом с некрозом мягких тканей. Впоследствии происходит быстрая бактериальная контаминация, прогрессирование воспаления, развитие индуративного целлюлита, дерматита и в итоге формирование ТЯ [34–37]. Поддержание высокого уровня ПМЯЛ приводит к избыточному высвобождению ими протеаз, таких как эластаза нейтрофилов человека, которые в конечном счете разрушают новообразованную ткань, факторы роста, рецепторы и внеклеточный матрикс, которые необходимы для заживления. Чрезмерный уровень ПМЯЛ поддерживает процесс хронического воспаления в ВТЯ. Гипоксия тканей и лейкоцитарная агрессия обуславливают повреждение тканей, возникновение отека, липодерматосклероза и ТЯ [37–42].

Важность исследования межклеточных взаимодействий, протекающих в ВТЯ, также обусловлена тем, что они в значительной мере определяют скорость закрытия язвенного дефекта, а также напрямую влияют на психологическое и социальное состояние пациента. Так, из исследования D.A. Broszczak et al. следует, что в процессах заживления ВТЯ участвует

широкий спектр клеток, однако остаются нерешенными вопросы клеточного взаимодействия на разных стадиях раневого процесса [43]. Ряд авторов предлагают использовать в качестве критериев оценки воспалительного процесса обнаружение нейтрофильных лейкоцитов и макрофагов с незавершенным фагоцитозом (инфильтративная фаза воспаления), оценивая состояние репаративных процессов в зоне язвы, отмечая такие характеристики, как степень зрелости грануляционной ткани, наличие сосудистой капиллярной сети, прорастающей грануляции, а также признаков эпителизации (краевой, островковой, полной) [44]. Другие предлагают использовать нейтрофильные гранулоциты с низкой фагоцитарной активностью [37].

Наряду с этим A.G. Shrinivas et al. было показано, что индуцирование тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1 (MMP-1) и подавление MMP-1 способствует изменению клеточной функции и замедлению заживления язв [26]. Также о роли MMP в патогенезе ТЯ говорится в исследовании B. Vasudevan [5]. Активация лейкоцитов, цитокины и MMP поддерживают воспалительный ответ, стимулирующий аномальную выработку коллагена фибробластами, пролиферацию и патологический фиброз. Хроническое воспаление приводит к прогрессирующим трофическим изменениям кожи, липодерматосклерозу с последующим образованием язвы. Кроме этого, доказано, что экссудат хронической венозной язвы способствует клеточному ингибированию и увеличивает концентрацию цитокинов и MMP, которые отрицательно влияют на процесс репарации, и в конечном счете увеличивает сроки заживления язвы, что также подтверждается рядом авторов [45–51]. Несмотря на то что все перечисленные факторы в той или иной степени влияют на особенности клеточного состава ВТЯ и пролиферацию форменных элементов, вопросы межклеточных взаимоотношений в лечении ВТЯ практически не учитываются, а методы их оценки, как правило, субъективны.

Процесс заживления хронических ран (в том числе и ТЯ) отличается сложным течением, зависящим от ряда внешних и внутренних факторов. В основе заживления лежит воспалительный ответ, который способствует экспрессии факторов роста и цитокинов. Так, S. Nicola et al. было показано, что многие цитокины, а также факторы роста играют большую роль в стимулировании пролиферации клеток гладких миоцитов и активации фибробластов, приводя к ишемическому повреждению, а также фиброзу кожи [52]. Кроме того, исследована возможная разница в уровнях многих цитокинов и пептидов в венозной и артериальной

крови у пациентов с ТЯ и без них. Было показано, что у пациентов с ВТЯ определялись повышенные уровни цитокинов и пептидов в венозной крови, что напрямую влияет на процессы репарации в ВТЯ [53, 54].

В последнее время особое внимание уделяется генетически обусловленным причинам, приводящим к развитию ВТЯ. Так, например, в исследовании J.M. Crawford et al. доказана особая роль комбинации патологических процессов, затрагивающих архитектуру венозной стенки, а также различные клеточные аномалии, которые нарушают функцию вен. В основном эти процессы обусловлены генетическими факторами, которые приводят к развитию венозной гипертензии [55, 56].

Так, по результатам клинического исследования S. Ronceray et al. было предложено относить синдром Элерса – Данлоса к одной из редких, генетически обусловленных причин ВТЯ, которая вызвана аутосомно-доминантным дефектом в синтезе коллагена III типа [57]. Эта гипотеза также подтверждается рядом других исследований, выявивших снижение синтеза коллагена у пациентов с синдромом Элерса – Данлоса [58–60].

В ходе проведенных генетических исследований также было выявлено, что ранние формы ХВН ассоциированы с аутосомно-доминантным типом наследования, что подтверждает необходимость дальнейших исследований генетических аномалий у больных ХВН, а также позволяют думать о дальнейших перспективах генетической терапии этого заболевания. Согласно гипотезе, слабость венозной стенки обусловлена нарастающим дисбалансом между различными типами коллагена [61, 62].

Помимо генетических факторов, существенную роль в патогенезе ВТЯ играет образование бактериальных биопленок. Согласно данным K. Rahim et al., именно биопленки часто становятся причиной усугубления тяжести течения инфекционного процесса и снижения чувствительности патогенных бактерий к лечению антимикробными препаратами, что приводит к значительному замедлению процесса заживления [63]. В биопленке количество питательных веществ ограничено, в связи с чем происходит сокращение бактериального метаболизма, что приводит к уменьшению пенетрации антибиотика в бактериальную клетку с последующим снижением эффективности антибактериального лечения. Кроме того, некоторые бактерии в биопленках вырабатывают стратегию выживания в ране за счет образования метаболически неподвижных субпопуляций (неподвижные бактерии), что неизбежно приводит к снижению эффективности проводимой антибактериальной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, несмотря на большой объем накопленных данных, существует значительный пробел в понимании патогенеза ВТЯ, не позволяющий добиться существенного улучшения в результатах лечения. Имеющиеся исследования рассматривают этот процесс под разными углами, не формируя единой концепции. Это требует более углубленного изучения аспектов

межклеточных взаимодействий, а также открывает перспективу для поиска новых методик воздействия на патогенез ВТЯ с учетом наличия резистентной к стандартным антибактериальным средствам микрофлоры.

Поступила / Received 20.08.2023

Поступила после рецензирования / Revised 15.09.2023

Принята в печать / Accepted 29.09.2023

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Weller CD, Richards C, Turnour L, Patey AM, Russell G, Team V. Barriers and enablers to the use of venous leg ulcer clinical practice guidelines in Australian primary care: A qualitative study using the theoretical domains framework. *Int J Nurs Stud.* 2020;103:103503. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2019.103503>.
- Nicolaides A, Kakkos S, Eklof B, Perrin M, Nelzen O, Neglen P et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs – guidelines according to scientific evidence. *Int Angiol.* 2014;33(2):87–208. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24780922/>.
- Darwin E, Liu G, Kirsner RS, Lev-Tov H. Examining risk factors and preventive treatments for first venous leg ulceration: A cohort study. *J Am Acad Dermatol.* 2021;84(1):76–85. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.12.046>.
- Serra R, Ielapi N, Barbetta A, de Francis S. Skin tears and risk factors assessment: a systematic review on evidence-based medicine. *Int Wound J.* 2018;15(1):38–42. <https://doi.org/10.1111/iwj.12815>.
- Vasudevan B. Venous leg ulcers: Pathophysiology and Classification. *Indian Dermatol Online J.* 2014;5(3):366–370. <https://doi.org/10.4103/2229-5178.137819>.
- Amir O, Liu A, Chang ALS. Stratification of Highest-Risk Patients with Chronic Skin Ulcers in a Stanford Retrospective Cohort Includes Diabetes, Need for Systemic Antibiotics, and Albumin Levels. *Ulcers.* 2012;767861. <https://doi.org/10.1155/2012/767861>.
- Raffetto JD, Ligi D, Maniscalco R, Khalil RA, Mannello F. Why Venous Leg Ulcers Have Difficulty Healing: Overview on Pathophysiology, Clinical Consequences, and Treatment. *J Clin Med.* 2020;10(1):29. <https://doi.org/10.3390/jcm10010029>.
- Youn YJ, Lee J. Chronic venous insufficiency and varicose veins of the lower extremities. *Korean J Intern Med.* 2019;34(2):269–283. <https://doi.org/10.3904/kjim.2018.230>.
- Nussbaum SR, Carter MJ, Fife CE, DaVanzo J, Haught R, Nussgart M, Cartwright D. An Economic Evaluation of the Impact, Cost, and Medicare Policy Implications of Chronic Nonhealing Wounds. *Value Health.* 2018;21(1):27–32. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2017.07.007>.
- Chatterjee SS. Venous ulcers of the lower limb: Where do we stand? *Indian J Plast Surg.* 2012;45(2):266–274. <https://doi.org/10.4103/0970-0358.101294>.
- Cai PL, Hitchman LH, Mohamed AH, Smith GE, Chetter I, Carradice D. Endovenous ablation for venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;7(7):CD009494. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009494.pub3>.
- Сафонов ВА, Громацкий ДФ, Ненарочнов СВ, Шеров РЗ. Рецидив варикозной болезни. причины возникновения, методы диагностики и лечения. *Бюллетень Сибирского отделения РАМН.* 2013;33(3):46–51. Режим доступа: http://sibmed.net/article/293/8_3_2013.pdf.
- Safonov VA, Gromatsky DF, Nenarochnov SV, Sherov RZ. Recurrence of varicose disease. the reasons, methods of diagnostic and treatment. *Bulletin of Siberian Branch RAMS.* 2013;33(3):46–51. (In Russ.) Available at: http://sibmed.net/article/293/8_3_2013.pdf.
- Kuyumcu G, Salazar GM, Prabhakar AM, Ganguli S. Minimally invasive treatments for perforator vein insufficiency. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2016;6(6):593–598. <https://doi.org/10.21037/cdt.2016.11.12>.
- Vas J, Modesto M, Mendez C, Perea-Milla E, Aguilar I, Carrasco-Lozano JM et al. Effectiveness of acupuncture, special dressings and simple, low-adherence dressings for healing venous leg ulcers in primary healthcare: study protocol for a cluster-randomized open-labeled trial. *BMC Complement Altern Med.* 2008;8:29. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-8-29>.
- Patel SK, Surowiec SM. *Venous Insufficiency.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430975/>.
- Козлов ВИ. Современные клинико-морфологические аспекты изучения расстройств микроциркуляции крови. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина.* 2011;(3):17–20. Режим доступа: <https://journals.rudn.ru/medicine/article/view/3260>.
- Kozlov VI. The system of microcirculation: clinical and morphological aspects of investigation. *RUDN Journal of Medicine.* 2011;(3):17–20. (In Russ.) Available at: <https://journals.rudn.ru/medicine/article/view/3260>.
- Петров СВ, Азизов ГА, Козлов ВИ. Расстройства микроциркуляции при хроническом венозном недостаточности нижних конечностей и ее оценка неинвазивными методами исследования. *Фундаментальные исследования.* 2007;(12-2):235–240. Режим доступа: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=4121>.
- Petrov SV, Azizov GA, Kozlov BI. Disorder microcirculation in patients with chronic venous insufficiency and the evaluation microcirculation by means of noninvasive methods investigation. *Fundamental Research.* 2007;(12-2):235–240. (In Russ.) Available at: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=4121>.
- Scurr JH, Coleridge-Smith PD. The microcirculation in venous disease. *Angiology.* 1994;45(6 Pt 2):537–541. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8203784/>.
- Mutlak O, Aslam M, Standfield NJ. Chronic venous insufficiency: a new concept to understand pathophysiology at the microvascular level – a pilot study. *Perfusion.* 2019;34(1):84–89. <https://doi.org/10.1177/0267659118791682>.
- Порембская ОЯ. Микроциркуляторные нарушения при хронических заболеваниях вен и основы их системной фармакологической коррекции. *Флебология.* 2021;15(2):110–116. Режим доступа: <https://doi.org/10.17116/flebo202115021110>.
- Porombskaya OYa. Microcirculatory disorders in chronic venous diseases and their systemic pharmacological correction. *Flebologiya.* 2021;15(2):110–116. (In Russ.) Available at: <https://doi.org/10.17116/flebo202115021110>.

21. Бархатов ИВ. Применение лазерной доплеровской флоуметрии для оценки нарушений системы микроциркуляции крови человека. *Казанский медицинский журнал*. 2014;95(1):63–69. <https://doi.org/10.17816/KMJ1458>.
Barkhatov IV. Laser Doppler flowmetry for human blood microcirculation assessment. *Kazan Medical Journal*. 2014;95(1):63–69. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/KMJ1458>.
22. Васильев ПВ, Маргарянц НБ, Ерофеев НП. Лазерная доплеровская флоуметрия в исследовании микролимфодинамики. *Современные технологии в медицине*. 2019;11(2):92–97. <https://doi.org/10.17691/stm2019.11.2.13>.
Vasilyev PV, Margaryants NB, Erofeev NP. Laser doppler flowmetry in the microlymphodynamics study. *Sovremennye Tehnologii v Medicine*. 2019;11(2):92–97. (In Russ.) <https://doi.org/10.17691/stm2019.11.2.13>.
23. Асхадулин ЕВ, Кончугова ТВ, Москвин СВ. Комбинированная лазерная терапия в лечении пациентов с трофическими язвами нижних конечностей. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2018;95(6):27–33. <https://doi.org/10.17116/kurort20189506127>.
Askhadulin EV, Konchugova TV, Moskvina SV. The application of combined low-intensity laser therapy for the treatment of the patients presenting with trophic ulcers associated with chronic venous insufficiency of the lower extremities. *Voprosy Kurortologii, Fizioterapii, i Lechebnoi Fizicheskoi Kultury*. 2018;95(6):27–33. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/kurort20189506127>.
24. Sgonc R, Gruber J. Age-related aspects of cutaneous wound healing: a mini-review. *Gerontology*. 2013;59(2):159–164. <https://doi.org/10.1159/000342344>.
25. Matic PA, Vlajinac HD, Marinkovic JM, Maksimovic MZ, Radak DJ. Chronic venous disease: Correlation between ultrasound findings and the clinical, etiologic, anatomic and pathophysiologic classification. *Phlebology*. 2014;29(8):522–527. <https://doi.org/10.1177/0268355513497360>.
26. Shrinivas AG, Amol W. Study of the pathogenesis and diagnosis of ulcer of lower extremity under various conditions. *Int J Res Med Sci*. 2016;4(2):621–627. <https://doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20160327>.
27. Jünger M, Steins A, Hahn M, Häfner HM. Microcirculatory dysfunction in chronic venous insufficiency (CVI). *Microcirculation*. 2000;7(Suppl. 1):S3–12. <https://doi.org/10.1080/mic.7.S1.S3.S12>.
28. Rasmussen JC, Aldrich MB, Tan IC, Darne C, Zhu B, O'Donnell TF Jr et al. Lymphatic transport in patients with chronic venous insufficiency and venous leg ulcers following sequential pneumatic compression. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2016;4(1):9–17. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2015.06.001>.
29. Maksimovic Z, Maksimovic M. Local metabolic, pathophysiological and histological changes in venous ulcers. *Phlebology*. 2007;22(3):110–115. <https://doi.org/10.1258/026835507780807211>.
30. Hussain SM. A comparison of the efficacy and cost of different venous leg ulcer dressings: a retrospective cohort study. *Int J Vasc Med*. 2015;187531. <https://doi.org/10.1155/2015/187531>.
31. McDaniel JC, Rausch J, Tan A. Impact of omega-3 fatty acid oral therapy on healing of chronic venous leg ulcers in older adults: Study protocol for a randomized controlled single-center trial. *Trials*. 2020;21(1):93. <https://doi.org/10.1186/s13063-019-3970-7>.
32. McDaniel JC, Roy S, Wilgus TA. Neutrophil activity in chronic venous leg ulcers – a target for therapy? *Wound Repair Regen*. 2013;21(3):339–351. <https://doi.org/10.1111/wrr.12036>.
33. Heydari MB, Ghanbari-Movahed Z, Heydari M, Farzaei MH. In vitro study of the mesenchymal stem cells-conditional media role in skin wound healing process: A systematic review. *Int Wound J*. 2022;19(8):2210–2223. <https://doi.org/10.1111/iwj.13796>.
34. Mansilha A, Sousa J. Pathophysiological Mechanisms of Chronic Venous Disease and Implications for Venoactive Drug Therapy. *Int J Mol Sci*. 2018;19(6):1669. <https://doi.org/10.3390/ijms19061669>.
35. Silverberg J, Jackson JM, Kirsner RS, Adiri R, Friedman G, Gao XH et al. Narrative Review of the Pathogenesis of Stasis Dermatitis: An Inflammatory Skin Manifestation of Venous Hypertension. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2023;13(4):935–950. <https://doi.org/10.1007/s13555-023-00908-0>.
36. Diamond SL. Systems Analysis of Thrombus Formation. *Circ Res*. 2016;118(9):1348–1362. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306824>.
37. Wilkinson LS, Bunker C, Edwards JC, Scurr JH, Smith PD. Leukocytes: their role in the etiopathogenesis of skin damage in venous disease. *J Vasc Surg*. 1993;17(4):669–675. [https://doi.org/10.1016/0741-5214\(93\)90109-Y](https://doi.org/10.1016/0741-5214(93)90109-Y).
38. Goshchynsky V, Svidersky Y, Migenko B, Pyatnychka O. Radiofrequency ablation of varicose veins in combination with ultrasonic-assisted wound debridement and platelet-rich plasma as well as platelet-rich fibrin technologies in treatment of lower extremity venous ulcers in office-based surgery. *Pan Afr Med J*. 2022;42:154. Available at: <https://www.panafrican-med-journal.com/content/article/42/154/full/>.
39. Nikfarjam BA, Adineh M, Hajiali F, Nassiri-Asl M. Treatment with Rutin – A Therapeutic Strategy for Neutrophil-Mediated Inflammatory and Autoimmune Diseases: Anti-inflammatory Effects of Rutin on Neutrophils. *J Pharmacopuncture*. 2017;20(1):52–56. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5374339/>.
40. Carradice D. Superficial venous insufficiency from the infernal to the endothermal. *Ann R Coll Surg Engl*. 2014;96(1):5–10. <https://doi.org/10.1308/003588414X13824511650498>.
41. Khodabandehlou T, Boisseau MR, Le Dévéhat C. Blood rheology as a marker of venous hypertension in patients with venous disease. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2004;30(3–4):307–312. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15258359/>.
42. Limandal HK, Kaygıncı AL, Özkaya AL, Özkara T, Diler MS, Çücen HI et al. The role of alpha-1-antitrypsin in the etiopathogenesis of chronic venous disease: A prospective clinical trial. *Phlebology*. 2023;38(1):16–21. <https://doi.org/10.1177/02683555221141818>.
43. Broszczak DA, Sydes ER, Wallace D, Parker TJ. Molecular Aspects of Wound Healing and the Rise of Venous Leg Ulceration: Omics Approaches to Enhance Knowledge and Aid Diagnostic Discovery. *Clin Biochem Rev*. 2017;38(1):35–55. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5548371/>.
44. Лапин АЮ, Скрыбин ОН, Рубцов МА. Лечение трофических язв венозного генеза с применением возможностей клеточной терапии. *Амбулаторная хирургия*. 2014;(1–2):5–11. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/vksrhh>.
Lapin AY, Skryabin ON, Rubtsov MA. Treatment of trophic ulcers of venous origin using the capabilities of cell therapy. *Ambulatornaya Khirurgiya*. 2014;(1–2):5–11. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/vksrhh>.
45. Petherick ES, Cullum NA, Pickett KE. Investigation of the effect of deprivation on the burden and management of venous leg ulcers: a cohort study using the THIN database. *PLoS ONE*. 2013;8(3):e58948. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058948>.
46. Hummertsch L, Albrecht M, Zitta K, Hess K, Parczany K, Rusch R et al. Human monocytes subjected to ischaemia/reperfusion inhibit angiogenesis and wound healing in vitro. *Cell Prolif*. 2020;53(2):e12753. <https://doi.org/10.1111/cpr.12753>.
47. Raffetto JD, Khalil RA. Mechanisms of Lower Extremity Vein Dysfunction in Chronic Venous Disease and Implications in Management of Varicose Veins. *Vessel Plus*. 2021;5:36. <https://doi.org/10.20517/2574-1209.2021.16>.
48. Wang X, Khalil RA. Matrix Metalloproteinases, Vascular Remodeling, and Vascular Disease. *Adv Pharmacol*. 2018;81:241–330. <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2017.08.002>.

49. Cabral-Pacheco GA, Garza-Veloz I, Castruita-De la Rosa C, Ramirez-Acuña JM, Perez-Romero BA, Guerrero-Rodriguez JF et al. The Roles of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Human Diseases. *Int J Mol Sci.* 2020;21(24):9739. <https://doi.org/10.3390/ijms21249739>.
50. MacColl E, Khalil RA. Matrix Metalloproteinases as Regulators of Vein Structure and Function: Implications in Chronic Venous Disease. *J Pharmacol Exp Ther.* 2015;355(3):410–428. <https://doi.org/10.1124/jpet.115.227330>.
51. Chen Y, Peng W, Raffetto JD, Khalil RA. Matrix Metalloproteinases in Remodeling of Lower Extremity Veins and Chronic Venous Disease. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2017;147:267–299. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.02.003>.
52. Nicola S, Fornero M, Fusaro E, Peroni C, Priora M, Rolla G et al. Th1- and Th17-Related Cytokines in Venous and Arterial Blood of Sclerodermic Patients with and without Digital Ulcers. *Biomed Res Int.* 2019;7908793. <https://doi.org/10.1155/2019/7908793>.
53. Gharaee-Kermani M, Phan SH. Role of cytokines and cytokine therapy in wound healing and fibrotic diseases. *Curr Pharm Des.* 2001;7(11):1083–1103. <https://doi.org/10.2174/1381612013397573>.
54. Moreno-Eutimio MA, Espinosa-Monroy L, Orozco-Amaro T, Torres-Ramos Y, Montoya-Estrada A, Jose Hicks J et al. Enhanced healing and anti-inflammatory effects of a carbohydrate polymer with zinc oxide in patients with chronic venous leg ulcers: preliminary results. *Arch Med Sci.* 2018;14(2):336–344. <https://doi.org/10.5114/aoms.2016.59851>.
55. Crawford JM, Lal BK, Durán WN, Pappas PJ. Pathophysiology of venous ulceration. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2017;5(4):596–605. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2017.03.015>.
56. Sansilvestri-Morel P, Rupin A, Badier-Commander C, Fabiani JN, Verbeuren TJ. Chronic venous insufficiency: dysregulation of collagen synthesis. *Angiology.* 2003;54(Suppl. 1):S13–18. <https://doi.org/10.1177/0003319703054001S03>.
57. Ronceray S, Miquel J, Lucas A, Piérard GE, Hermanns-Lê T, De Paeppe A, Dupuy A. Ehlers-Danlos Syndrome Type VIII: A Rare Cause of Leg Ulcers in Young Patients. *Case Rep Dermatol Med.* 2013;469505. <https://doi.org/10.1155/2013/469505>.
58. Grahame R. Ehlers-Danlos syndrome. *S Afr Med J.* 2016;106(6):S45–46. <https://doi.org/10.7196/SAMJ.2016.v106i6.10991>.
59. Byers PH, Belmont J, Black J, De Backer J, Frank M, Jeunemaitre X et al. Diagnosis, natural history, and management in vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2017;175(1):40–47. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31553>.
60. Shalhub S, Byers PH, Hicks KL, Coleman DM, Davis FM, De Caridi G et al. A multi-institutional experience in vascular Ehlers-Danlos syndrome diagnosis. *J Vasc Surg.* 2020;71(1):149–157. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2019.04.487>.
61. Alexander JB. Lower-Extremity Vascular Ulcers: Assessment and Approaches to Management. *Med Clin North Am.* 2023;107(5):911–923. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2023.05.003>.
62. Podgórski R, Sumińska M, Rachel M, Pięka B, Fichna P, Bidlingmaier M, Fichna M. Changes of androgen and corticosterone metabolites excretion and conversion in cystic fibrosis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1244127. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1244127>.
63. Rahim K, Saleha S, Zhu X, Huo L, Basit A, Franco OL. Bacterial Contribution in Chronicity of Wounds. *Microb Ecol.* 2017;73(3):710–721. <https://doi.org/10.1007/s00248-016-0867-9>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Б.В. Болдин, В.Ю. Богачёв, А.П. Эттингер, П.Ю. Туркин, Н.О. Сомов

Написание текста – Н.О. Сомов

Сбор и обработка материала – Н.О. Сомов

Обзор литературы – Н.О. Сомов

Перевод на английский язык – Н.О. Сомов

Анализ материала – Б.В. Болдин, В.Ю. Богачёв, П.Ю. Туркин, А.П. Эттингер, Н.О. Сомов, Г.А. Варич

Редактирование – Б.В. Болдин, В.Ю. Богачёв, П.Ю. Туркин, А.П. Эттингер, Н.О. Сомов

Утверждение окончательного варианта статьи – Б.В. Болдин

Contribution of authors:

Concept of the article – Boris V. Boldin, Vadim Yu. Bogachev, Alexander P. Oettinger, Pavel Yu. Turkin, Nikita O. Somov

Text development – Nikita O. Somov

Collection and processing of material – Nikita O. Somov

Literature review – Nikita O. Somov

Translation into English – Nikita O. Somov

Material analysis – Boris V. Boldin, Vadim Yu. Bogachev, Alexander P. Oettinger, Pavel Yu. Turkin, Nikita O. Somov, Georgiy A. Varich

Editing – Boris V. Boldin, Vadim Yu. Bogachev, Pavel Yu. Turkin, Alexander P. Oettinger, Nikita O. Somov

Approval of the final version of the article – Boris V. Boldin

Информация об авторах:

Болдин Борис Валентинович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии №2, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0003-4488-9123>; faculty.surgery@gmail.com

Богачёв Вадим Юрьевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры факультетской хирургии №2, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; научный руководитель, Первый флебологический центр; 117447, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 31; <https://orcid.org/0000-0002-3940-0787>; vadim.bogachev63@gmail.com

Туркин Павел Юрьевич, к.м.н., доцент кафедры факультетской хирургии №2, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-6262-4770>; pavelturkin@gmail.com

Сомов Никита Олегович, к.м.н., ассистент кафедры факультетской хирургии №2, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0009-0000-1995-5438>; nikitasomer@gmail.com

Эттингер Александр Павлович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой организации биомедицинских исследований, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0001-9894-0671>; oettinger.a@yandex.com

Варич Георгий Александрович, к.м.н., доцент кафедры факультетской хирургии №2, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-3574-6190>; geravarich@mail.ru

Information about the authors:

Boris V. Boldin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Faculty Surgery No. 2, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4488-9123>; faculty_surgery@gmail.com

Vadim Yu. Bogachev, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Faculty Surgery No. 2, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Scientific Supervisor, First Phlebological Center; 31, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117447, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3940-0787>; vadim.bogachev63@gmail.com

Pavel Yu. Turkin, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Surgery No. 2, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6262-4770>; pavelturkin@gmail.com

Nikita O. Somov, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Faculty Surgery No. 2, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0009-0000-1995-5438>; nikitasomer@gmail.com

Alexander P. Oettinger, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Organization of Biomedical Research Projects, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9894-0671>; oettinger.a@yandex.com

Georgiy A. Varich, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Surgery No. 2, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3574-6190>; geravarich@mail.ru