

УДК 617.58-002.44-02-092:616.14-007.64

ТРОФИЧЕСКИЕ ЯЗВЫ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ: СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗА

Р.И. Довнар, С.М. Смотрин

УЗ «Слонимская центральная районная больница»

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Статья представляет собой обзор литературы, посвященный проблеме этиологии и патогенеза трофических венозных язв нижних конечностей. Подробно освещаются причины и механизмы язвообразования. Анализируются недостатки предложенных теорий формирования трофических венозных язв.

Ключевые слова: хроническая венозная недостаточность, трофические язвы, этиопатогенез.

The article represents the literature review devoted to the problem of etiology and pathogenesis of lower extremity trophic ulcers. The causes and mechanisms of ulceration are described in detail. The drawbacks of the proposed theories of trophic venous ulcers formation are analyzed.

Key words: chronic venous insufficiency, trophic ulcers, ethiopathogenesis

Нерешенным вопросом современной хирургии является лечение трофических язв нижних конечностей [2, 9, 14]. Актуальность проблемы обусловлена рядом факторов: *во-первых*, неоднозначностью патогенеза трофических язв; *во-вторых*, неуклонным их рецидивированием и тенденцией к увеличению; *в-третьих*, устойчивостью трофических язв к консервативному лечению; *в-четвертых*, сложностью и длительностью лечения, требующего больших экономических затрат; *в-пятых*, социально-бытовыми аспектами проблемы, связанной с ухудшением качества жизни больных [1, 19]. Сопровождаемая выраженным болевым синдромом, трофические язвы нижних конечностей обрекают пациентов на длительные, часто многолетние страдания [19].

Язвы нижних конечностей определяются как дефект кожи, расположенный ниже уровня коленного сустава, заживление которого происходит в течение 6 или более недель [1]. Изучение причин и механизмов образования трофических венозных язв нижних конечностей, поиск способов и методов их лечения охватывает многовековую историю [3, 17].

Трофические язвы нижних конечностей относятся к достаточно распространенной патологии. По данным С. Allegra [цит. по 3], они наблюдаются у 0,8-1% населения и являются заболеванием, свойственным пожилым людям: их частота у лиц старше 65 лет достигает 3,6%.

Трофические язвы нижних конечностей встречаются при многих заболеваниях. В 10% случаев язвообразование на нижних конечностях развивается вследствие хронической артериальной недостаточности нижних конечностей [3]. В 5% язвы возникают в результате травм, инфекций, новообразований, васкулитов и других редких причин [5]. Однако в подавляющем числе случаев (76-85%) язвы нижних конечностей имеют венозную этиологию и обусловлены хронической венозной недостаточностью (ХВН) нижних конечностей при варикозной болезни или посттромбофлебитическом синдроме (ПТФС) [1, 2, 3]. В Европе ХВН нижних конечностей страдают до 40-50% взрослого населения [2, 11]. При ПТФС нижних конечностей трофические язвы возникают у 25-30% больных [4, 9, 13].

Трофические венозные язвы чаще встречаются в возрасте от 30 до 77 лет [7, 11]. Женщины страдают венозными трофическими язвами в 2-3 раза чаще мужчин в соотношении 2 : 1 или 3,5 : 1. Ежегодный прирост случаев трофических венозных язв, по данным исследования, проведенного в 1992 г. (Ньюкасл, Великобритания), у лиц старше 45 лет составляет 3,5 случаев на 1000 населения [2, 27]. На одного больного с открытой язвой приходится 2-4 пациента с закрытой.

Язвы нижних конечностей характеризуются длительными сроками существования. Так, по данным А.Н. Косенкова и др. [9], у 45% больных длительность существования венозных язв нижних конечностей превышает более 10 лет. При этом у 35% пациентов наблюдается частый рецидив заболевания (более 4 раз). Это приводит к существенному ограничению физической активности 80-90% больных, к уменьшению заработной платы более чем у 40% из них и потере работы у 5% [3, 9].

Длительность заживления, склонность к рецидивированию обуславливают большую стоимость лечения данного заболевания. Так, во Франции стоимость лечения одного пациента с трофической язвой нижних конечностей составляет в среднем 36000 евро. Общие прямые затраты на лечение пациентов с ХВН нижних конечностей в Италии находятся в пределах 330 миллионов евро, а финансовые затраты, связанные с потерей трудоспособности из-за этой патологии в Германии составляют 448 миллионов евро [14]. Однако, невзирая на большие экономические затраты на лечение общий прогноз по заживлению венозных трофических язв на сегодняшний день остается пессимистическим: только 50% из них заживают в течение ближайших 4 месяцев, 20% остаются открытыми на протяжении 2 лет, 8% не заживают при 5-летнем наблюдении [14]. Вместе с тем, даже в случае закрытия трофических венозных язв частота их рецидивов составляет 6-15% [9].

П.Г. Шваль и др. [17] прогнозируют увеличение числа больных с трофическими венозными язвами нижних конечностей в ближайшие 10 лет [17]. Это связано с существованием двух взаимосвязанных факторов: *во-первых*, ростом частоты ХВН нижних конечностей, и, *во-вторых*, увеличением продолжительности жизни людей. Вероятность развития тяжелых форм ХВН находится в прямой зависимости от возраста пациентов [20].

Основной причиной трофических венозных язв является ХВН нижних конечностей, обусловленная варикозной болезнью. Первоочередное значение для развития ХВН имеют возраст старше 50 лет, избыточная масса тела и урбанизация [4]. Кроме того, важную роль играют малоподвижный образ жизни, нерациональное питание, неадекватное использование контрацептивов, перенесенный ранее тромбоз глубоких вен, тяжелые травмы нижних конечностей [20]. Следует отметить, что около половины тромбозов магистральных вен голени и большая часть локальных тромбозов вен голени протекают асимптомно, поэтому многие больные с ХВН нижних конечностей не указывают на эпизоды тромбоза глубоких вен в анамнезе [26]. При варикозном расширении подкожных вен частота трофических расстройств находится в

определенной зависимости от длительности заболевания, возраста и пола больного, характера варикозного расширения вен, степени нарушения венозной макро- и микрогемодинамики [3, 10, 12]. По данным Э.П. Думле и др. [5], при простом варикозе поверхностных вен с вертикальным сбросом любой интенсивности частота трофических расстройств в дистальных сегментах нижних конечностей достигает 13%, трофических язв – 6%. При недостаточности коммуникантных вен эти цифры возрастают до 62% и 22,4%, соответственно. В случае недостаточности клапанов глубоких и коммуникантных вен частота трофических расстройств на нижних конечностях увеличивается до 74% и 40%, соответственно.

М. Pistorius [25] в ходе проведенного генетического исследования пришел к выводу, что ранние, тяжело протекающие формы ХВН связаны с аутосомно-доминантным типом наследования. Полученные результаты подтверждают необходимость дальнейших исследований хромосомных аномалий у больных ХВН, а также позволяют говорить о перспективах генетической терапии этого заболевания. Согласно выдвинутой гипотезе, слабость венозной стенки обусловлена нарастающим дисбалансом между различными типами коллагена, определенную роль в котором могут играть матриксные металлопротеазы [22].

Патогенез образования трофических язв нижних конечностей достаточно сложен и до конца не выяснен.

Общепризнано, что в основе формирования трофической язвы нижних конечностей, прежде всего вследствие варикозной болезни, лежит сложный механизм нарушения венозной гемодинамики, включающей макро- и микроциркуляторные расстройства в венозном русле, биофизические, биохимические и иммунологические процессы, а также нарушение лимфодренажа, влияющие на течение репаративных процессов в тканях ног [8, 14, 17]. Однако единой теории, объясняющей развитие ХВН нижних конечностей, не существует.

Длительное время ведущим гемодинамическим фактором ХВН считалась хроническая венозная гипертензия в нижних конечностях. Исходя из этого, возникновение ХВН нижних конечностей обуславливалось снижением эффективности мышечной помпы голени из-за приобретенной недостаточности клапанов поверхностных или коммуникантных вен с формированием трех патологических рефлюксов крови: вертикального по глубоким венам при натуживании больного, горизонтального по коммуникантным венам при мышечных сокращениях и смешанного по поверхностным венам [10, 11]. Важным фактором развития ХВН нижних конечностей является локализация венозного рефлюкса. Для развития кожных изменений и трофических венозных язв рефлюкс в подколенной вене и венах голени является более значимым, чем проксимальный [8].

По мнению Г.В. Чепеленко [18], венозный стаз при варикозной болезни возникает вследствие деформирующего флебосклероза и потери венозной стенкой своих биомеханических свойств (поражение сократительных структур ведет к потере тонуса, а поражение опорных структур – к варикозному перерождению), а также нарушение функции клапанов как дериватов венозной стенки. ХВН нижних конечностей – это, прежде всего, недостаточное их освобождение от венозной крови, а не недостаточность притока крови к сердцу.

Развивающаяся при ХВН нижних конечностей вследствие снижения функционирования мышечной помпы голени, хроническая венозная гипертензия постепенно приводит к вторичным нарушениям микроциркуляции и обмена веществ, а в конечном итоге – к повреждению интерстициальных тканей и кожи с образованием трофической язвы [10]. Действительно, исследования с ис-

пользованием видеомикроскопических систем позволили выявить извитые капилляры в области лодыжек у больных с ХВН нижних конечностей. С их помощью также определяются зоны микротромбозов капилляров, пораженные внутрикожные лимфатические сосуды при липодерматосклерозе и уменьшение числа капилляров в зонах трофических венозных язв. Деструкция компонентов внутрикожной микроциркуляции способствует развитию трофических венозных язв [11].

Одновременно ХВН нижних конечностей сопровождается изменением всех сосудистых реакций в ее дистальных сегментах: реактивной гиперемии, увеличения притока крови в коже при повышении температуры, веноартериального рефлекса [10].

Г.В. Чепеленко [16] считает, что клиническая картина при ХВН нижних конечностей обусловлена не только динамической венозной недостаточностью, но и нарушением резорбции интерстициальной жидкости в лимфатических капиллярах кожи, в отводящих прекапиллярных сетях, блокадой преколлекторных сосудов, задержкой движения лимфы по коллекторным сосудам и вторичными изменениями регионарных лимфатических узлов, ухудшающих транспорт лимфы всей нижней конечности. Одновременно имеются публикации, согласно которым ведущим фактором в развитии ХВН является гиперволемия [11].

Таким образом, большинство авторов связывают развитие ХВН нижних конечностей либо с накоплением в них избыточного количества крови и/или уменьшением ее возврата, либо с развитием патологических рефлюксов. Эти процессы чаще всего взаимосвязаны, однако могут существовать самостоятельно.

Формирование трофической язвы нижних конечностей при ХВН – это сложный патофизиологический процесс. В последнее десятилетие уделяется большое внимание проведению фундаментальных исследований по изучению молекулярных и клеточных механизмов ее патогенеза.

Известно несколько теорий образования трофических венозных язв нижних конечностей: теория нарушения микроциркуляции, теория гипоксии, фибриновая экссудативная теория, теория лейкоцитарной агрессии, микробная теория, теория иммунных нарушений.

Ведущим механизмом формирования трофической язвы нижних конечностей при варикозной болезни является *нарушение микроциркуляции* в дистальных отделах конечностей. Для изменений микроциркуляции при ХВН нижних конечностей характерным является, прежде всего, локальная гипоксия тканей в нижней трети голени, проявляющаяся значительной редуцией парциального напряжения кислорода тканей в зоне трофических язв на фоне низкого функционального резерва микроциркуляции или ишемической депрессии микроциркуляции [3, 8]. Вместе с тем Р.З. Лосев и др. [10] установили, что изменения микроциркуляции в коже и подкожной клетчатке у пожилых больных с варикозными трофическими язвами нижних конечностей носят не только локальный характер (в нижней трети голени), но общий, выявляемый в других ее сегментах. По данным авторов, при ХВН нижних конечностей с трофическими расстройствами в ее дистальных сегментах характерным является локальная гипоксия тканей в нижней трети голени, проявляющаяся значительной редуцией парциального напряжения кислорода тканей в зоне трофических язв на фоне низкого функционального резерва микроциркуляции.

Теория гипоксии основное внимание в образовании трофической венозной язвы нижних конечностей уделяет нарушению кислородной перфузии ее тканей [6]. Сторонники этой теории полагают, что недостаточность венозных клапанов приводит к депонированию крови в

подкожных венах с замедлением кровотока и снижением парциального давления кислорода в капиллярах кожи. Сниженное содержание кислорода в депонированной крови приводит к гипоксическому повреждению близлежащей кожи.

Фибриновая экссудативная теория связывает патогенез трофической венозной язвы с возрастанием венозного давления в нижних конечностях, которое передается на микроциркуляторное русло кожи и повышает проницаемость кожных капилляров [11, 24]. Возросшая проницаемость кожных капилляров позволяет макромолекулам, таким как фибриноген, проникать в перикапиллярные ткани. Дальнейшее превращение фибриногена в фибрин приводит к образованию фибриновой «манжетки» вокруг капилляров кожи. По мнению V. Falanga et al. [24], данная манжетка служит барьером, препятствующим диффузии кислорода, что ведет к тканевой гипоксии и повреждению клеток. Веществами, накапливаемыми в области образующихся фибриновых отложений вокруг капилляров, могут выступать сильнодействующие хемоаттрактанты, а также активаторы лейкоцитов и тромбозов. Это приводит к хроническому воспалению, усугубляющему хроническую венозную недостаточность [11]. Однако в последующем исследованиями T.R. Cheatele et al. [21] было показано, что фибриновые манжетки не могут вызвать значимого уменьшения диффузии кислорода.

В последние годы опубликованы работы, в которых основой формирования трофической язвы у больных варикозной болезнью считается лейкоцитарная агрессия (*теория лейкоцитарной агрессии*). Ее авторы предлагают схему формирования трофической язвы в виде динамического процесса: (флебогипертензия → лейкоцитарная агрессия → выделение цитокинов и других активных веществ → хроническое воспаление → повреждение тканей) [18]. Действительно, при ХВН нижних конечностей был обнаружен феномен активации и эндотелиальной адгезии лейкоцитов с их последующей миграцией в паравазальные ткани. По мнению А.Н. Косенкова и др. [11], именно фиксированные в капиллярах макрофаги становятся причиной обструкции сосуда, снижения капиллярного кровотока и развития микронекрозов тканей. Дальнейшее проникновение лейкоцитов в подвергшиеся аноксии и ишемии ткани вызывает их патологическую активацию с выделением цитокинов (лейкотриены, тромбоксан, интерлейкины, фактор некроза опухоли). Цитокинины оказывают разнонаправленное действие: 1) усиливают проницаемость сосудистой стенки, способствуя прогрессированию отека нижней конечности, 2) вызывают адгезию форменных элементов крови с образованием лейкоцитарных и тромбоцитарных пробок в микрососудах с последующим формированием тромбов в венозном русле, выделением лизосомальных ферментов, активных радикалов, токсичных метаболитов кислорода. Происходящие процессы еще больше повреждают микроциркуляторное русло, способствуя развитию хронического воспаления, местных и системных аллергических реакций, снижая клеточную пролиферацию и восстановление. Это является причиной длительного заживления трофических венозных язв. Одновременно с описанными процессами при ХВН нижних конечностей в последних снижается активность кожных фибробластов: способность к цитокинезу и росту [11].

Вместе с тем ряд исследователей полагает, что термин «лейкоцитарная агрессия» должен вызывать большие сомнения [18]. По их мнению, лейкоцитарная и макрофагальная реакции принципиально не могут быть названы агрессией. Они должны рассматриваться как реакция защиты, а их несовершенство или побочные действия не дают оснований к смене устоявшихся и спра-

ведливых понятий. По данным П.Г. Швальба и др. [18], формирование трофической язвы обусловлено длительным венозным стазом и постоянной гидравлической нагрузкой, которые нарушают процессы капиллярной проницаемости. Именно длительный венозный стаз и постоянная гидравлическая нагрузка нарушают процессы капиллярной проницаемости. В экстравазальное пространство выходят эритроциты, которые, распадаясь, создают гемосидероз, происходит выброс крупных белковых молекул и липидных комплексов. Все это, денатурируясь, формирует комплексы, подлежащие резорбции. По биологическим законам она может быть осуществлена только через воспалительную реакцию, в основном через ее клеточную фазу – острую (лейкоцитарную) и хроническую (макрофагальную). Хронизация происходит потому, что факторы, вызывающие этот процесс, не могут быть устранены, пока не устранена венозная недостаточность [17].

Выделение же так называемых токсических веществ в других условиях оказалось бы полезным. Так, выделение макрофагами свободных радикалов кислорода, как и выделение ферментов нейтрофилами, обеспечивает фагоцитоз и защиту организма от бактерий. Если бы лейкоциты не выделяли разрушающие ферменты, они никогда бы не прошли через эндотелий и не выполнили бы свою функцию. Однако наличие иммунных сдвигов и присутствие постоянного фактора, вызывающего и поддерживающего воспаление, ведет к образованию непрерывного каскада периваскулярных клеточных реакций с патологической трансформацией выделяемых при этом веществ [18].

Сторонники *микробной теории развития венозных трофических язв* подчеркивают, что бактериальная контаминация и колонизация трофической венозной язвы происходит всегда. Установлены различия в микробных спектрах трофических язв при варикозной болезни и при ПТФС нижних конечностей [17]. При варикозной болезни у 75% больных высеваются стафилококки и их комбинации. У 25% пациентов обнаружены грамотрицательные микроорганизмы. При ПТФС процент обнаружения грамотрицательной флоры увеличивается до 41%. Найдено, что микробный спектр зависит и от длительности существования язвы. Так, при сроке существования язвы до года в микробном спектре преобладают сапрофитные или стафилококковые микроорганизмы. При ПТФС и длительных сроках существования язвы высеваются патогенные грамотрицательные бактерии и анаэробы. Тем не менее, воспалительная реакция при трофической язве любых размеров практически никогда не дает возможности развиться общей хирургической инфекции, несмотря на присутствие разнообразной микрофлоры [17]. Очевидно, микробы просто вегетируют в язве, как на коже, а присоединение микробного компонента к течению трофической язвы имеет значение для поддержания воспаления.

Роль *иммунных нарушений* в развитии и рецидивировании трофических язв нижних конечностей мало изучена. В большинстве имеющихся публикаций системные иммунные сдвиги оцениваются в отрыве от локальных изменений мягких тканей. Вместе с тем А.И. Кириенко и др. [15] выявили взаимосвязь между иммунным статусом, клиникой и течением венозных язв нижних конечностей, сроками их заживления. Авторы показали, что у больных с трофическими язвами нижних конечностей венозной этиологии отмечаются выраженные нарушения системного и местного иммунитета, выражающиеся в повышении в крови из локтевой вены содержания Ig G (у 76% больных), Ig A (у 66%), Ig E (у 38%), повышении концентрации циркулирующих иммунных комплексов (у 84%), увеличение активности, увеличение популяции

клеток иммунной системы (моноциты/макрофаги, НК-клетки, нейтрофилы), гиперплазия CD4+45RO+ Т-клеток «памяти» у 64 % больных, усиленная экспрессия молекул CD25 (α -цепь рецептора интерлейкина-2) на CD4+ Т-клетках, увеличение СОЭ у 68 %, С-реактивного белка у 38 %. В то же время в капиллярной крови вблизи язвы отмечено достоверное снижение количества CD16+ 56-НК-клеток, уменьшение числа НКТ-клеток, а также CD8+ Т-клеток, имеющих α -цепь рецептора интерлейкина-2 на клеточной мембране [15]. Это свидетельствует об участии данных клеток в патологическом процессе. В то же время иммунологические нарушения были связаны непосредственно с трофическим поражением кожи и не зависели от основного заболевания. Достоверных отличий иммунного статуса в зависимости от продолжительности основного заболевания до первого появления трофической язвы выявлено не было, в то же время автор отмечает, что с увеличением продолжительности существования трофической язвы повышается спонтанная хемилуминесцентная активность нейтрофилов [15].

Исследованиями последних лет получены сведения о возможной роли тканевых протеаз (металлопротеаз) в развитии трофических расстройств при ХВН нижних конечностей [2]. Найдено, что синтез матричных металлопротеаз (ММП) и их тканевых ингибиторов (TIMP) происходит у всех пациентов в зоне нарушенной трофики. Наиболее хорошо изучены ММП-1, ММП-2, ММП-9, TIMP-1, TIMP-2. Тем не менее, их соотношение и роль в патологическом процессе до конца не ясны. Непосредственно вокруг трофической язвы синтезируется матричная металлопротеаза-9, а в самих, обычно не заживающих венозных трофических язвах обнаружены металлопротеазы 1 и 8. При этом отмечено уменьшение количества ингибитора TIMP-1.

Следует подчеркнуть, что, по мнению авторов, изучающих проблему формирования трофических венозных язв нижних конечностей, каждый из описанных механизмов повреждения тканей действует не самостоятельно, а в комплексе с другими, усиливая отрицательное воздействие друг друга [11, 14, 22]. В итоге длительного существования хронического воспаления надфасциальных тканей с многократным рецидивированием трофических венозных язв, в дистальных отделах нижних конечностей развивается хронический дермато- или липодерматосклероз [23]. Эластические структуры подкожно-жировой клетчатки и фасции замещаются рубцовой тканью. Мышечно-венозная помпа голени оказывается в соединительно-тканном футляре, значительно ухудшающим ее работу. Формируется так называемый Compartment-синдром, усугубляющий прогрессирование трофических изменений, обусловленных недостаточностью перфорантных вен [12].

Таким образом, трофические венозные язвы нижних конечностей образуются в результате сложного комплекса изменений венозной и артериальной гемодинамики, лимфатического дренажа, биофизических, биохимических и иммунологических процессов в нижних конечностях, реализующих свое влияние через нарушение репаративных процессов в тканях. Однако точные механизмы формирования венозных трофических язв окончательно не раскрыты. Сложность патогенеза трофических венозных язв нижних конечностей требует разработки и использования в клинической практике многоплановой концепции их лечения.

Литература

1. Альбицкий, А.В. Лечение трофических язв венозной этиологии с точки зрения доказательной медицины / А.В. Альбицкий, В.Ю. Богачев, Е.В. Калинина // *Ангиол. и сосуд. хирургия.* – 2006. – Т. 12, №2. С. 137-144.
2. Богачев, В.Ю. Новые данные о хронической венозной недостаточности: от эпидемиологии к лечению / В.Ю. Богачев //

Ангиол. и сосуд. хирургия. – 2002. – Т. 8, №2. – С. 119-126.

3. Богачев, В.Ю. Флебология сегодня и завтра. Обзор материалов 15-го всемирного конгресса флебологов (IUP) / В.Ю. Богачев // *Ангиол. и сосуд. хирургия.* – 2007. – Т. 13, №1. – С. 96-99.
4. Богачев, В.Ю. Что было интересного на конгрессе международного союза флебологов / В.Ю. Богачев // *Ангиол. и сосуд. хирургия.* – 2007. – Т. 13, №4. – С. 79-83.
5. Думпе, Э.П. Физиология и патология венозного кровообращения нижних конечностей / Э.П. Думпе, Ю.И. Ухов, П.Г. Швальб. – М.: Медицина, 1982.; 185 с.
6. Иванов, Е.В. Варикозная экзема: этиология, патогенез и диагностика / Е.В. Иванов // *Ангиол. и сосуд. хирургия.* – 2005. – Т. 11, №1. – С. 75-78.
7. Кунгурцев, В.В. Роль эндоскопической диссекции перфорантных вен у больных с хронической венозной недостаточностью в стадии трофических расстройств. / В.В. Кунгурцев, В.Р. Чиж, И.М. Гольдина // *Ангиол. и сосуд. хир.* 2000. – Т. 6, № 4. – С. 42-47.
8. Механизмы развития декомпенсированных форм варикозной болезни / В.С. Суковатых [и др.] // *Вестн. хир.* – 1999. – №1. – С. 36-40.
9. Основные принципы лечения больных хронической венозной недостаточностью нижних конечностей с трофическими нарушениями / А.Н. Косенков [и др.] // *Хирургия.* – 2005. – №6. – С. 68-72.
10. Оценка состояния микроциркуляции у пожилых больных с трофическими венозными язвами / Р.З. Лосев [и др.] // *Ангиол. и сосуд. хирургия.* – 2005. – Т. 11, №1. – С. 65-72.
11. Патогенез и диагностика хронической венозной недостаточности нижних конечностей с трофическими нарушениями / А.Н. Косенков [и др.] // *Хирургия.* – 2005. – №5. С. 60-64.
12. Послойная дерматолипэктомия (shave-therapy) при длительно незаживающих венозных трофических язвах / В.Ю. Богачев [и др.] // *Ангиол. и сосуд. хирургия.* – 2003. – Т. 9, №4. – С. 65-70.
13. Сизов, С.А. Полифункциональные раневые покрытия в лечении трофических язв нижних конечностей с хронической венозной недостаточностью : автореф. дис. / С.А. Сизов. – Москва, 1999. – 24с.
14. Стойко, Ю.М. Клинические и фармакоэкономические аспекты хронической венозной недостаточности нижних конечностей / Ю.М. Стойко, Н.А. Ермаков // *Ангиол. и сосуд. хирургия.* – 2004. – Т. 10, №4. – С. 63-67.
15. Трофические язвы венозной этиологии и их связь с иммунным статусом / А.И. Кириенко [и др.] // *Ангиол. и сосуд. хирургия.* – 2007. – Т. 13, №1. – С. 76-86.
16. Чепеленко, Г.В. Роль лимфатической системы в потенцировании клинических стадий хронической венозной недостаточности нижних конечностей / Г.В. Чепеленко // *Ангиол. и сосуд. хирургия.* – 2004. – Т. 10, №2. – С. 124-127.
17. Швальб, П.Г. Некоторые вопросы патогенеза трофических язв венозного происхождения / П.Г. Швальб, С.В. Грязнов, А.П. Швальб // *Ангиол. и сосуд. хирургия.* – 2005. – Т. 11, №1. – С. 61-64.
18. Швальб, П.Г. Системный подход к патогенезу хронической венозной недостаточности нижних конечностей / П.Г. Швальб // *Ангиол. и сосуд. хирургия.* – 2002. – Т. 8, №3. – С. 30-35.
19. Эффективность клеточной терапии в лечении больных с трофическими язвами нижних конечностей венозной этиологии / В.М. Седов [и др.] // *Ангиол. и сосуд. хирургия.* – 2007. – Т. 13, №1. – С. 65-75.
20. A study of the impact of leg ulcers on quality of life: financial, social, and psychologic implications / T. Phillips [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 1994. Т. 31. – P. 49.
21. Cheatele, T.R. Skin damage in chronic venous insufficiency: does an oxygen diffusion barrier really exist? / T.R. Cheatele, G.M. McMullin, J. Farrah // *J.R. Soc. Med.* – 1990. – Т. 83, №8. – P. 493-494.
22. Chronic venous insufficiency: Dysregulation of Collagen Synthesis / P. Sansilvestri-Morel [et al.] // *Angiology.* – 2003. – Т. 54, №1. – P. 13-18.
23. Evers, E.J. Ultraschalldiagnostik beim postthrombotischen Syndrom. Vergleichende Untersuchung mittels Farbduplex, CW-Doppler und B-Bildsonographie / E.J. Evers, T. Wuppermann // *Ultraschall. Med.* – 1995. Т. 16, №6. – P. 250-263.
24. Falanga, V. Dermal pericapillary fibrin in venous disease and venous ulceration / V. Falanga, H.H. Moosa, A.J. Nemeth // *Arch. Dermatol.* – 1987. – Т. 123, №5. P. 620-623.
25. Pistorius, M. Chronic Venous Insufficiency: The Genetic Influence. / M. Pistorius // *Angiology.* – 2003. – Т. 54, №1. – P. 5-12.
26. Severity and location of venous valvular insufficiency: the importance of distal valve function. / S. Rosfors [et al.] // *Acta. Chir. Scand.* – 1990. – Т. 156. – P. 689.
27. Venous valvular reflux in veins not involved at the time of acute deep venous thrombosis. / M.T. Caps [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 1995. Т. 22. – P. 524.