

© Д. Ю. Андреев, П. А. Ястребов, Л. Н. Макарова, 2015
УДК 617.58-002.44-092

Д. Ю. Андреев, П. А. Ястребов, Л. Н. Макарова

ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ «ГИДРОСТАТИЧЕСКИХ» ЯЗВ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ. Часть II*

Кафедра факультетской хирургии (зав. — проф. В. М. Седов), ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава РФ

Ключевые слова: трофические язвы, ожирение, венозная лимфатическая недостаточность

Кроме лимфовенозной гипертензии нижних конечностей, у людей с избыточной массой тела существуют ряд дополнительных факторов, способствующих длительному заживлению ран. Эти факторы связаны со структурными и функциональными изменениями жировой ткани, которые потенцируют системные нарушения в организме больных с ожирением.

За последние годы установлено, что жировая ткань лишь на 50% состоит из адипоцитов. Остальные 50% составляют преадипоциты, сосудистые и нервные клетки, а также клетки иммунной системы [5].

Необходимо учитывать, что жировая ткань представляет собой не пассивное хранилище, а эндокринный орган, обладающий аутокринной регуляцией. Жировая ткань секретирует большое количество гормонов и цитокинов. Среди них лептин, фактор некроза опухолей-альфа (ФНО- α), интерлейкин (ИЛ)-1, ИЛ-6, ИЛ-8, адипонектин и пр. [9].

Также важно, что по проведенным исследованиям у людей, страдающих ожирением, жировая ткань проходит через ряд структурных изменений. В частности, у таких пациентов, независимо локализации жировой ткани, увеличивается количество преадипоцитов, причем нарушается их дифференцировка в зрелые адипоциты [6]. Также было выявлено, что развитие ожирения связано с гипертрофией адипоцитов. Гипертрофированные адипоциты по своим свойствам отличаются от нормальных — они нечувствительны к инсулину, синтезируют большее количество провоспалительных факторов [5].

Увеличение адипоцитов в размерах сопровождается повышением продукции ими активных форм кислорода, свободных жирных кислот, белка хемоаттрактанта моноцитов 1 (MCP-1) и воспалительных цитокинов. Этот процесс вызывает инфильтрацию жировой ткани моноцитами, которые после миграции дифференцируются в макрофаги и индуцируют развитие хронического воспаления [5].

В жировой ткани макрофаги преимущественно располагаются вокруг мёртвых адипоцитов, число которых в жировой клетчатке больных с ожирением значительно увеличено [1]. В целом же, макрофаги и адипоциты являются синергистами, усиливая действие друг друга на развитие местного воспаления [17].

Изменения в жировой ткани приводят не только к локальному воспалению, но оказывают системное действие. Важно, что ФНО и ИЛ-6 не только играют наиболее важную роль в поддержании хронического воспаления в жировой ткани, являясь его медиаторами, но и оказывают системное влияние на организм [5]. О системном воспалении свидетельствует повышение концентрации в крови С-реактивного белка у лиц с ожирением [16]. Есть данные, свидетельствующие о том, что в крови у людей с ожирением повышен уровень лейкоцитов, находящихся в активированном состоянии. Мононуклеарные клетки, циркулирующие в кровяном русле при ожирении, также находятся в предвоспалительном состоянии [5].

S. Guo и L. DiPietro [3] рассматривают изменения в иммунной системе больных с ожирением как фактор, отрицательно влияющий на заживление ран.

Есть исследования, свидетельствующие об изменении реологических свойств крови из-за образования псевдоподий на мембране нейтрофилов. Образование псевдоподий способствует повышению частоты контактов между нейтрофилами и эритроцитами. Последние вытесняются из осевого положения в сосуде в слой плазмы, в норме, свободный от кровяных телец, что, согласно эффекту Фареуса—Линдквиста, повышает вязкость крови.

Описаны механизмы, согласно которым активированные лейкоциты способны препятствовать кровотоку в капиллярах, закупоривая их [14]. Капиллярный кровоток при ожирении может нарушаться из-за повреждения эндотелия, которое, если суммировать данные из различных источников, происходит под воздействием ряда факторов.

1. ИЛ-6 непосредственно способствует развитию воспаления в эндотелиальных клетках [5].

* Ч. I см. «Вестн. хир. 2015. № 3. С. 99–102.

Сведения об авторах:

Андреев Дмитрий Юрьевич (e-mail: dy.andreev@mail.ru), Ястребов Павел Анатольевич (e-mail: Yastreb-89@yandex.ru),

Макарова Любовь Николаевна (e-mail: makarova_libov@mail.ru), кафедра факультетской хирургии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

2. ФНО, циркулирующий в кровяном русле, может повреждать эндотелий несколькими способами. Во-первых, он уменьшает активность фермента, синтезирующего оксид азота (NO-синтазы), и увеличивает синтез эндотелина-1. Во-вторых, ФНО способен активировать НАД (Н)-оксигеназу, увеличивая продукцию в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов активных форм кислорода. В-третьих, ФНО способен подавлять влияние инсулина на тонус сосудов и метаболизм в тканях. В-четвёртых, ФНО способен косвенно повреждать эндотелий и провоцировать нарушение капиллярной функции за счёт активации липолиза, а следовательно, повышения количества циркулирующих в крови свободных жирных кислот [8].

3. Жирные кислоты сами по себе являются фактором, нарушающим функцию капиллярного русла. Предположительно их действие реализуется через синтез активных форм кислорода, увеличение продукции эндотелина-1 и ингибирования вазодилаторной функции инсулина [8, 9].

4. Последние исследования также показывают, что существенную роль в ремоделировании капиллярного русла при ожирении играет ренин-ангиотензиновая система (РАС). Это происходит из-за того, что жировая ткань секретирует все необходимые компоненты для синтеза вазоконстриктора — ангиотензина-2. Повышение активности РАС при ожирении влияет на эндотелий за счёт механизмов, схожих с механизмами ФНО, и уровень свободных жирных кислот. Кроме этого, показано, что ангиотензин стимулирует выработку ФНО, а также косвенно влияет на повышение концентрации в крови свободных жирных кислот [5].

5. Существенное влияние на различные ткани организма оказывает секретируемый адипоцитами гормон — лептин, принимающий участие в регуляции гомеостаза и пищевого поведения, связываясь со специфическими рецепторами в гипоталамусе. Большинство пациентов с ожирением имеют повышенную концентрацию лептина в крови. Рецепторы к лептину имеются в клетках различных тканей, в частности, у кератиноцитов, фибробластов, эндотелиальных клеток и адипоцитов. Доказано положительное действие лептина на заживление ран. В зонах повреждения кожи концентрация лептина увеличивается. *In vitro* лептин способствует пролиферации фибробластов и синтезу коллагеновых волокон. Также известно, что лептин способствует пролиферации эндотелиоцитов и ангиогенезу. Однако в избыточных количествах лептин оказывает токсическое действие на сосуды, способен приводить к разрушению капилляров и образованию аваскулярных зон. Во многом это обусловлено тем, что лептин приводит к повышенному образованию активных форм кислорода в эндотелиальных клетках. Безусловно, что это свойство лептина может играть существенную роль в образовании трофических язв у людей с завышенным индексом массы тела (ИМТ) [18].

Повреждение эндотелия капиллярного русла при ожирении приводит к нарушению его функции. У людей с ожирением снижена реакция дилатации в сосудах кожи в ответ на классические вазодилаторы, а также чувствительность артериол к эндотелий-зависимой инсулин-индуцируемой вазодилатации.

В норме инсулин способен снижать тонус прекапиллярных артериол, увеличивая количество открытых капилляров. Это происходит за счёт способности инсулина увеличивать активность NO-синтазы, что приводит к увеличению синтеза NO. Наряду с вазодилаторным свойством, у инсулина есть и вазоконстрикторные, реализующиеся посредством

стимулирования инсулином выработки эндотелина-1. Таким образом, инсулин посредством воздействия на эндотелий дает вазоконстрикторный и вазодилаторный эффекты. В норме результирующим является вазодилаторный эффект или его отсутствие. При ожирении нарушается равновесие между эндотелином-1 и NO, что приводит к вазоспастическому действию инсулина. Это становится причиной нарушения перфузии микроциркуляторного русла [8]. Есть и другие исследования, подтверждающие наличие различных нарушений в капиллярах кожи, жировой и мышечной тканях у лиц с ожирением [6, 7, 15].

Иногда у людей с ожирением на голенях развиваются изменения, характерные для хронической венозной недостаточности (ХВН) при нормально работающих клапанах в глубоких и подкожных венах [11]. Наряду с механизмами, описанными в первой части обзора (см. Вестн. хир. 2015. № 3. С. 99–102), в эти изменения могут делать свой вклад локальные и системные нарушения иммунитета у больных с ожирением и микроциркуляторная дисфункция, являющаяся следствием этих нарушений.

Это умозаключение частично может быть подтверждено исследованием J.Snow [13], в ходе которого он выявил у людей с ожирением и проявлениями ХВН в жировой клетчатке гистологические нарушения, типичные для липомембранозного панникулита. Это — неспецифическая форма ишемического некроза жировой ткани. Её обнаружение свидетельствует о том, что микроциркуляторная артериальная недостаточность также способствует развитию изменений кожи нижних конечностей при ожирении.

Доказано, что использование блокаторов рецептора к ангиотензину подтипа 1 или ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента способствует улучшению перфузии периферических тканей. Показано, что повреждающее действие свободных жирных кислот (СЖК) может быть полностью остановлено за счёт использования блокаторов рецептора к ангиотензину подтипа 1 или ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, что позволяет предположить, что СЖК действуют на эндотелий посредством активации РАС.

Наблюдается уменьшение количества производства активных форм кислорода в организме человека при использовании варсалтана.

Установлено, что снижение массы тела приводит к уменьшению циркуляции в крови ФНО, СЖК, а также снижению активности РАС. Эти изменения при снижении массы тела значительно улучшают микроциркуляцию [8].

К.Petersen [12] отмечает, что кожа людей, страдающих ожирением, как правило, слабее, чем у людей с нормальным ИМТ, что может выступать ещё одним фактором, способствующим развитию трофических язв.

Влияние ожирения на структуру и функцию коллагена было исследовано у животных. M.Enser и N.Avery [2] продемонстрировали, что кожа у мышей с ожирением механически слабее по сравнению с кожей у мышей с нормальной массой тела. Авторы предположили, что коллагеновые волокна неспособны поддерживать прочность кожи при существенном увеличении её площади. Это исследование продемонстрировало, что у мышей с ожирением дольше заживали раны, и количество коллагеновых структур в ране было уменьшено. Авторы предполагают, что уменьшенный синтез коллагена в ранах может быть отчасти вызван структурной перестройкой жировой ткани.

Кроме этого, у людей с ожирением нарушена функция защитного барьера кожи. У таких больных наблюдается большая трансдермальная потеря воды по сравнению с людьми с нормальным ИМТ [18]. Соответственно присутствуют дополнительные условия для развития вторичной инфекции при наличии незначительных повреждений кожи.

Некоторую роль в развитии язв может играть наличие мутаций гена, кодирующего молекулу ФНО- α [10, 16].

Безусловно, гидростатические венозные язвы не появляются у всех пациентов с ожирением. Это обусловлено тем, что, кроме непосредственно наличия у пациента в анамнезе ожирения, на появление или отсутствие этих язв оказывают влияние ряд факторов: 1) непосредственно степень ожирения; 2) тип ожирения и характер распределения висцерального жира; 3) пол; 4) возраст; 5) образ жизни (у людей с ИМТ выше нормы, согласно данным статистики, мышечная помпа работает даже лучше, чем у людей без ожирения); 6) наличие генетической предрасположенности (в частности, мутация ФНО); 7) степень выраженности типичных для ожирения сопутствующих заболеваний — артериальная гипертензия и сахарный диабет.

Материал этой части обзора показывает, что не только лимфогенозная гипертензия, главным образом возникающая из-за повышения внутрибрюшного давления, является причиной образования трофических язв у больных с ожирением. Изменения в организме при ожирении, приводящие к ухудшению заживления ран, носят системный характер. А исходя из того, что именно структурная и функциональная перестройка жировой ткани приводит к запуску этих изменений, можно утверждать, что причиной образования гидростатических язв является само по себе ожирение как нозологическая форма.

Используя эластичную компрессию и раневые покрытия, возможно добиться эпителизации язв, но без ношения пациентом компрессионного трикотажа, с использованием которого у людей с ожирением, как правило, возникают проблемы, неминуемо наступит рецидив язвы.

Соответственно подход к лечению таких язв должен быть основан не просто на местном лечении раны, а на лечении основного заболевания — ожирения, проявлением которого является гидростатическая язва.

Эффективность данного подхода основана на том, что ряд исследований показали, что снижение массы тела приводит к уменьшению внутрибрюшного давления и концентрации провоспалительных цитокинов в крови больных, восстанавливает нормальное капиллярное русло [3, 14, 18].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Cinti S., Mitchell G., Barbatelli G. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans // *J. Lipid Res.* 2005. Vol. 46. P. 2347–2355.
- Enser M., Avery N.C. Mechanical and chemical properties of the skin and its collagen from lean and obese-hyperglycaemic [ob/ob] mice // *Diabetologia.* 1984. Vol. 27. P. 44–49.
- Guo S., DiPietro L.A. Factors affecting wound healing // *J. Dent. Res.* 2010. Vol. 89, № 3. P. 219–229.
- Gustafson B. Adipose tissue, inflammation and atherosclerosis // *J. Atheroscler. Thromb.* 2010. Vol. 17, № 4. P. 332–341.
- Isakson P., Hammarstedt A., Gustafson B., Ulf S. Impaired preadipocyte differentiation in human abdominal obesity // *Diabetes.* 2009. Vol. 58. P. 1550–1557.
- Jongh R.T., Ijzerman R.G., Serné E.H. Visceral and truncal subcutaneous adipose tissue are associated with impaired capillary recruitment in healthy individuals // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006. Vol. 91, № 12. P. 5100–5106.
- Jongh R.T., Serne E.H., Ijzerman R.G. et al. Impaired microvascular function in obesity // *Circulation.* 2004. Vol. 109. P. 2529–2535.
- Jongh R.T., Serne E.H., Ijzerman R.G. et al. Free fatty acid levels modulate microvascular function // *Diabetes.* 2004. Vol. 53. P. 2873–2882.
- Jonk A.M., Houben A. J.H.M., Jongh R. et al. Microvascular dysfunction in obesity: a potential mechanism in the pathogenesis of obesity-associated insulin resistance and hypertension // *Physiology.* 2007. Vol. 22, № 4. P. 252–260.
- Nagy N. Tumor necrosis factor- α — 308 polymorphism and leg ulceration — possible association with obesity // *J. Invest. Dermatol.* 2007. Vol. 127. P. 1768–1769.
- Padberg F., Cerveira J.J., Lal B.K. et al. Does severe venous insufficiency have a different etiology in the morbidly obese? Is it venous? // *J. Vasc. Surg.* 2003. Vol. 37, № 1. P. 79–85.
- Petersen K. Obesity related lymphedema and the effect on wound healing // <http://janhasak.com/lymphormation>
- Snow J.L., Su W.P. Lipomembranous (membranocystic) fat necrosis. Clinicopathologic correlation of 38 cases // *Am. J. Dermatopathol.* 1996. Vol. 18, № 2. P. 151–155.
- Stapleton P.A., James M.E., Goodwill A.G., Frisbee J.C. Obesity and vascular dysfunction // *Pathophysiology.* 2008. Vol. 15, № 2. P. 79–89.
- Visser M., Bouter L.M., McQuillan G.M et al. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults // *JAMA.* 1999. Vol. 282, № 22. P. 2131–2135.
- Wallace H.J. Tumor necrosis factor alpha gene polymorphism associated with increased susceptibility to venous leg ulceration // *J. Invest. Dermatol.* 2006. Vol. 126. P. 923–926.
- Yosipovitch G., DeVore A., Dawn A. Obesity and the skin: skin physiology and skin manifestations of obesity // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2007. Vol. 56. P. 901–916.
- Ziccardi P., Nappo F., Giugliano G. et al. Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year // *Circulation.* 2002. Vol. 105. P. 804–809.

Поступила в редакцию 17.06.2015 г.