

**Федусяк Василь Ярославович,**

хірург,

Комунальне некомерційне підприємство «Центральна міська клінічна лікарня Ужгородської міської ради»

[fedysjakvasil1231804@gmail.com](mailto:fedysjakvasil1231804@gmail.com)<https://orcid.org/0000-0002-1733-5152>

Ужгород, Україна

## Сучасний стан етіопатогенезу хронічної венозної недостатності та утворення трофічних виразок

**Вступ.** В огляді літератури на підставі клінічних та експериментальних досліджень різних авторів висвітлено сучасний погляд на етіопатогенез хронічної венозної недостатності та принципи формування трофічних виразок.

**Мета дослідження.** Для покращення результатів лікування хворих на хронічну венозну недостатність в стадії декомпенсації оцінити сучасний стан етіопатогенезу утворення хронічної венозної недостатності та трофічних виразок.

**Результати дослідження:** Основними причинами виникнення трофічних виразок є порушення венозного кровообігу, що виникає при варикозній хворобі та посттромбофлебітичному синдромі. У результаті клапанної недостатності підшкірних, пронизних і глибоких вен порушується відток крові з кінцівок, формується хронічна венозна гіпертензія, яка ініціює в наступному ланцюгу патологічних реакцій, що приводить до трофічних змін і виразки. Однією з найбільш частих причин розвитку клапанної недостатності вен нижніх кінцівок є посттромбофлебітичний синдром. На підставі морфологічних досліджень встановлено, що під впливом венозної гіпертензії архітектоніка капілярної мережі піддається значним змінам. Кількість капілярів збільшується, капіляри стають звивистими, такими, що нагадують ниркові клубочки. Ці зміни як правило найбільш виражені в ділянці гомілково-ступневого суглоба. Під дією венозної гіпертензії відбувається переваження венозного русла, венули поступово подовжуються, що призводить до появи телеангіоектазій. Роль ішемії підтверджується значним зниженням парціального тиску кисню в ділянці венозних виразок і в прилеглих до них тканинах. Окрім цього, в зоні венозних виразок знижене всмоктування кисню з крові.

**Висновки.** Розвиток ХВН проходить по наступній спрощеній схемі: розвиток та прогресування венозної гіпертензії з послідовним розбалансуванням мікроциркуляторного сигнального шляху (системи MFRS і MDS), активізацією макрофагів і клітин ендотелію, дисбалансом між MMP/TIMP, яке призводить до патологічного ремоделювання стінки вени та навколишніх тканин з утворенням венозних виразок.

**Ключові слова:** хронічна венозна недостатність, мікроциркуляція, трофічні венозні виразки, тромбоз глибоких вен, клапанна недостатність.

**Fedusyak Vasyl Yaroslavovych,** Surgeon, Communal non-commercial enterprise "Central City Clinical Hospital" of the Uzhgorod City Council, [fedysjakvasil1231804@gmail.com](mailto:fedysjakvasil1231804@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0002-1733-5152>, Uzhgorod, Ukraine

## The current status of the etiopathogenesis of chronic venous insufficiency and the formation of trophic ulcer

**Introduction.** In the review of literature based on clinical and experimental researches of various authors, a modern view on etiopathogenesis of chronic venous insufficiency and the principles of formation of trophic ulcers is highlighted.

**Aim.** In order to improve the results of treatment of patients with chronic venous insufficiency in the stage of decompensation, evaluate the current state of the etiopathogenesis of the formation of chronic venous insufficiency and trophic ulcers.

**Results.** The main causes of the occurrence of trophic ulcers are the violation of venous blood circulation, which occurs in varicose veins and post-thrombophlebitic syndrome. As a result of valvular insufficiency of subcutaneous, penetrating and deep veins, blood outflow from the extremities is disturbed, chronic venous hypertension is formed, which initiates the next chain of pathological reactions, leading to trophic changes and ulcers. One of the most frequent causes of the development of valvular insufficiency of the veins of the lower extremities is post-thrombophlebitic syndrome. On the basis of morphological studies, it was established that under the influence of venous hypertension, the architecture of the capillary network undergoes significant changes. The number of capillaries increases, the capillaries become tortuous, resembling kidney glomeruli. These changes, as a rule, are most pronounced in the area of the ankle-foot joint. Under the influence of venous hypertension, the venous bed is overloaded, the venules gradually lengthen, which leads to the appearance of telangiectasias. The role of ischemia is confirmed by a significant decrease in the partial pressure of oxygen in the area of venous ulcers and in the tissues adjacent to them. In addition, the absorption of oxygen from the blood is reduced in the area of venous ulcers.

**Conclusions.** The development of CVI follows the following simplified scheme: the development and progression of venous hypertension with subsequent imbalance of the microcirculatory signaling pathway (MFRS and MDS systems), activation of macrophages and endothelial cells, imbalance between MMP/TIMP, which leads to pathological remodeling of the vein wall and surrounding tissues with the formation venous ulcers.

**Key words:** chronic venous insufficiency, microcirculation, trophic venous ulcers, deep vein thrombosis, valvular insufficiency.

**Актуальність.** Варикозно розширені вени – це загальний прояв хронічної венозної недостатності (ХВН) – яка виникає в результаті розтягнення сполучної тканини в стінці вени. При цьому первинна варикозна дилатація з пошкодженням венозних клапанів розвивається внаслідок

варикозного рефлюкса, вторинна – є наслідком перенесеного тромбозу глибоких вен нижніх кінцівок (ТГВ), рідше – варикотромбофлебіту [11].

Фінальним акордом ХВН – є трофічна венозна виразка, яка виявляється у 2% осіб працездатного віку,

досягаючи 5% випадків у популяції осіб старших за 70 років [10].

**Мета роботи.** Для покращення результатів лікування хворих на ХВН в стадії декомпенсації оцінити сучасний стан етіопатогенезу утворення ХВН та трофічних виразок.

**Результати дослідження.** Венозна гіпертензія вражає шкіру і підшкірну клітковину. На ранній стадії дерматиту, що розвивається в результаті венозної недостатності з явищами застою і внаслідок відкладень гемосидерина, відбувається пігментація шкіри, зазвичай по медіальній поверхні нижньої третини кінцівки. Фарбування шкіри спочатку супроводжується свербіжем, потім розвивається мокнучий дерматит, на місці якого за відсутності лікування утворюється хронічна виразка. Зміни клітин шкіри і підшкірних структур утворюють в решті-решт зони гіпоксемії, які характеризуються ліподерматосклерозом і руйнуванням шкіри. Без лікування цей процес постійно прогресує, незважаючи на здавалося б, надмірний регіональний кровоплин [1, 8, 18]. За одною з теорій, причиною виразки при ХВН є накопичення фібрину навколо капілярів у вигляді манжетки, що перешкоджає дифузії кисню та інших метаболітів [5, 20].

Причинами виникнення трофічних виразок є порушення венозного кровообігу, що виникає при варикозній хворобі та посттромбофлебітичному синдромі. У результаті клапанної недостатності підшкірних, пронизних і глибоких вен порушується відток крові з кінцівок, формується хронічна венозна гіпертензія, яка ініціює в наступному ланцюг патологічних реакцій, що приводить до трофічних змін і виразки [12].

Пусковим механізмом розвитку варикозного розширення вен є клапанна недостатність. Слабкість мускулатури венозної стінки і збільшення просвіту вени можуть призвести до відносної недостатності клапана, стулки клапана можуть бути зруйновані попереднім запальним процесом. Недостатність клапанів може виникати також в результаті первинної зміни біохімічних компонентів стінки судини, або внаслідок гемодинамічного перевантаження (набуті або вроджені артеріо-венозні фістули). Неспроможність клапанів призводить до появи рефлюксів відповідно до місця їх виникнення: у великих гирлах поверхневих вен або в пронизних венах. Однією з найбільш частих причин розвитку клапанної недостатності вен нижніх кінцівок є посттромбофлебітичний синдром. Дане захворювання виникає внаслідок тромбозу глибоких вен. Тромбоз викликає наступні гідравлічні ефекти:

1. стає нижче від місця тромбозу з реверсією кровоплину – з глибокої венозної системи в поверхневу з розвитком неспроможності пронизних вен;
2. замісна циркуляція, в основному поверхнева, з розвитком венозної гіпертензії;
3. реканалізація тромбу збільшує тиск у вені із зруйнованими клапанами і ригідними стінками з розвитком стаза.

Безпосередньо після тромбозу відбувається формування глибокої і поверхневої системи замісної циркуляції з реверсією кровоплину і перевантаженням поверхневої венозної системи кінцівки, що супроводжується

набряком. Розвиток венозної гіпертензії і руйнування клапанного апарату призводить до прогресу варикозного розширення поверхневих вен з подальшим розвитком каскаду патологічних реакцій [11,12].

У результаті тривало існуючої флебогіпертензії збільшується капілярна фільтрація, яка призводить до дисбалансу між гідростатичним і колоїдним осмотичним тиском, формується набряк. Дисфункція ендотелію мікроциркуляторного русла супроводжується трансендотеліальною міграцією лейкоцитів. Наявні на поверхні ендотеліальних клітин адгезивні молекули вибірково зв'язуються з певними типами лейкоцитів (Т-лімфоцитами та макрофагами). Фіксовані в капілярі лейкоцити стають причиною обструкції судини, зниження капілярного кровоплину і розвитку мікронекрозів тканин. Токсичні метаболіти і протеолітичні ферменти, що виділяються з активованих лейкоцитів призводять до розвитку хронічного запалення і безпосередньо впливають на розвиток некрозу шкіри [2, 7, 20, 22].

Крім того екстравазація білка в перивазальний простір призводить до накопичення фібрину в тканинах з утворенням фібринових манжет навколо капілярів, що посилює метаболічні порушення в тканинах, стимулюючи епідермальний некроз [14].

Важливу роль у розвитку ліподерматосклерозу і виразок відіграє артеріоло-венулярне шунтування. Цей процес, що індукується венозною гіпертензією і оклюзією капілярного русла, посилює процес ішемії шкіри і м'язів. На тлі змін при гіпоксії в тканинах у хворих порушується функція периферичних нервових стовбурів, що проявляється розвитком дистальної полінейропатії, яка спричинює несприятливий вплив на клінічний перебіг трофічної виразки [3].

На підставі морфологічних досліджень встановлено, що під впливом венозної гіпертензії архітектоніка капілярної мережі піддається значним змінам. Кількість капілярів збільшується, капіляри стають звивистими, такими, що нагадують ниркові клубочки. Ці зміни як правило найбільш виражені в ділянці гомілково-ступневого суглоба. Під дією венозної гіпертензії відбувається перевантаження венозного русла, вени поступово подовжуються, що призводить до появи телеангіоектазій. Крайній прояв цього процесу – акроангіодерматит, так звана «венозна корона» стопи в ділянці медіальної кісточки [9].

Венозна гіпертензія при тривалій дії призводить до підвищення проникності венозної стінки, що клінічно проявляється набряком у ділянці кісточок, який виникає до вечора і за час нічного відпочинку зникає. Під впливом венозної гіпертензії відбувається збільшення щільності капілярного русла. Капіляри стають дуже звивистими і різного діаметру. Анатомічні зміни створюють функціональні артеріоловенулярні шунти, сприяючи тканинній гіпоксії. Використовуючи радіонуклідний кліренс-метод, встановлено, що з прогресом ХВН у пацієнтів з варикозною хворобою відбувається прискорена елімінація радіофармапрепарата в ортостазі, що пояснюється розвитком артеріоловенулярного шунтування [13].

При подальшому прогресі ХВН капілярна мережа розріджується і дерма піддається склерозу з редукцією

капілярного русла. Крайньою мірою розрідження капілярного русла є так звана, «біла атрофія» шкіри, при якій капілярне русло практично відсутнє, а в ній визначаються численні тромбози і відкладення фібрину [15,19].

H.N. Mayrovitz (1993), ґрунтуючись на результатах проведених досліджень, зробив висновок, що зменшення кількості капілярів може сприяти збільшенню припливу крові по судинах, які залишилися, а розширення судин може призводити до зниження швидкості кровоплину. Ці два механізми (функціонуючий і органічний) зустрічаються на різних стадіях ХВН і можуть спостерігатися на різних ділянках мікроциркуляторного русла в одного і того ж хворого. Ймовірно, збільшення припливу крові до зони, що випробовує дію венозної гіпертензії, пов'язано з так званим «ефектом воронки», який виникає, коли організм намагається компенсувати уповільнення кровоплину в капілярах, доставляючи кров до ділянки з порушеною мікроциркуляцією з тією ж об'ємною швидкістю. У капілярах швидкість кровоплину збільшується у міру зменшення їх кількості. При цьому кількість еритроцитів у контрольному об'ємі залишається постійною як при венозному стазі, так і при збільшенні швидкості еритроцитів. Швидкий кровоплин при невеликій кількості капілярів порушує обмін газів і надходження поживних речовин [4].

У міру прогресу ХВН під впливом постійного інтерстиціального набряку відбувається активація фібробластів, що викликає прогресуючий склероз тканин. Морфологічна картина запалення на ділянках ліподерматосклероза представлена лімфоцитарно-макрофагальними інфільтратами навколо капілярів, які утворюють сплетення сосочкового шару дерми. Інфільтрати, у свою чергу, оточені сполучнотканинними волокнами і відкладеннями фібрину. Склерозу піддаються і нижче розташовані тканини. Прогресуючий склероз фасції сприяє атрофії м'язів голілки та їх жирової дистрофії. Розвиваються дегенеративні зміни голілковоступневого суглоба, ахіллового сухожилля і жирової клітковини стопи. У результаті розвивається анкілоз голілковоступневого суглоба з обмеженням тильного згинання. Усі ці чинники погіршують роботу венозної помпи голілки і сприяють прогресу ХВН. Змінені тканини можуть звапнюватися [6, 19].

R.J.Parras і співавтори (1999) у проведеному дослідженні показали, що при ліподерматосклерозі підвищується експресія гена, що кодує цей чинник, який є потужним стимулятором склерозу. Припускають, що його виділяють активовані лейкоцити і саме він стимулює фібробласти до синтезу колагену, а як показав у своїх дослідженнях Cheatle T. (1998), саме склероз шкіри виступає основною причиною виникнення венозних виразок, які є термінальною стадією ХВН [16, 18].

Зараз погляди фахівців на патогенез ХВН обговорення отриманих результатів дещо змінилися. Сьогодні прийнято вважати, що в патогенезі трофічних розладів, окрім гіпоксії тканин, при ХВН велику роль відіграє реперфузія, яка виникає після ішемії. Роль ішемії підтверджується значним зниженням парціального тиску кисню в ділянці венозних виразок і в прилеглих до них тканинах. Окрім цього, в зоні венозних виразок знижене всмоктування кисню з крові. При відео

мікроскопії мікроциркуляторного русла в ділянці трофічних порушень у деяких судинах спостерігається значне збільшення часу накопичення і споживання [17]. Неоднорідність перфузії тканини визначає те, що міра гіпоксії міняється з часом і на різних ділянках. Це обумовлено чергуванням ішемії і перфузії [21]. Ушкодження тканини при ішемії і перфузії має різні патогенетичні механізми. При ішемії брак кисню і поживних речовин порушує обмін речовин у клітинах сприяючи накопиченню шкідливих продуктів метаболізму [4]. Перед усім змінюється метаболізм ендотеліальних клітин, у результаті синтезуються медіатори запалення: простагландини, промбоцитарний активуючий чинник – PAF, чинник росту фібробластів – FGF, судинно-ендотеліальний чинник росту – VEGF, тромбоцитарний чинник росту – PGF. При реперфузії ушкодження обумовлене затримкою і активацією великої кількості лейкоцитів. Перші пропозиції про можливий вплив лейкоцитів на прогрес ХВН зробив у своїх дослідженнях С. Moyses et all (1987). Він виявив затримку лейкоцитів у мікроциркуляторному руслі стоп здорових випробовуваних, тривало перебуваючих у вимушеному ортостазі. P.R.S. Thomas, G.B. Nash, J.A. Dprmandy (1988) провели порівняльне дослідження і показали, що затримка лейкоцитів відзначається у хворих з ХВН, у хворих з варикозною хворобою без ХВН і у здорових людей [4, 11].

Досліджуючи патогенез венозних трофічних виразок, у медичній школі лондонського університету, P.D.Coleridge Smith і співавтори (1988), вперше припустили, що затримка лейкоцитів у судинах нижніх кінцівок, яка виникає при венозній гіпертензії, відіграє важливу роль у прогресуванні трофічних порушень і виникненні венозних виразок. Активація лейкоцитів і їх взаємодія з ендотеліальними клітинами дрібних судин, а також їх вихід за межі судинного русла посилюють ушкодження тканин, викликане ішемією. Механізм цього явища вивчений не повністю, але саме він, на думку багатьох авторів, є основною ланкою змін, що відбуваються в мікроциркуляторному руслі при ХВН [23].

Зі збільшенням проникності капілярів починається міграція кристалоїдів, макромолекул (фібриноген) та клітин крові (еритроцити) за межі судини. Фібриноген перетворюється у фібрин, який відкладається у вигляді манжетки навколо капілярів, додатково порушуючи трофіку та оксигенацію тканин [18-20]. На фоні всіх цих змін розвивається інтенсивна реакція зі сторони ендотелію.

Ендотелій судин є основним регулятором функції мікроциркуляторного русла (система регуляції мікроциркуляції, Microvascular Flow Regulating System, MFRS) та реалізує свою роль через синтез ряду аутокринних і паракринних молекул, таких як простагландин 12, тканинний активатор плазміногена (ТАП), оксид азота, тканинний фактор, кофактор II гепарина, тромбомодулін, протеїн С, протеїн S, і т.д., паралельно з ендотелієм регуляторну роль використовують клітини крові – лейкоцити і тромбоцити, які синтезують протизапальні цитокініни, інтегрини, лейкотрієни, фактор активації тромбоцитів і т.д., які часто об'єднуються під назвою мікроциркуляторна захисна система

(Microvascular Defense System, MDS). Таким чином системи MFRS та MDS являються системною мережею, яка постійно синтезує та дезактивує активаторів та інгібіторів, які в свою чергу забезпечують і підтримують міжклітинну комунікацію (сигнальний шлях). В нормі цей сигнальний шлях знаходиться в постійній динамічній рівновазі, та відповідає за фізіологічне відновлення (ремоделювання) венозної стінки. Робота сигнальної системи контролюється генами і може видозмінюватися, налаштовуючись під актуальні запити і потреби судинної системи. Негативні фактори, такі як ішемія, страс, інфекція та інші, порушують злагоджену роботу сигнального шляху, в тому числі через вплив на контролюючі гени, що веде до патологічного ремоделювання та пошкодження тканин [11].

На початкових етапах розвитку ХВН реакція ендотелію на стаз проявляється викидом захисних факторів з антитромботичною та фібрінолітичною активністю, з метою підтримки адекватного венозного мікроциркуляторного дренажа (переважає активність системи MFRS). Але в умовах довготривалої венозної гіпертензії та стаз реакційні можливості ендотелію вичерпуються, динамічна рівновага сигнального шляху зміщується в сторону захисної системи (MDS), і як наслідок виникає запалення [10].

**Обговорення.** Реалізація загальної відповіді супроводжується зниженням внутрішньоклітинного рівня аденозинтрифосфатаз, активацією фосфоліпази А2 і каскада арахідонової кислоти, активацією лейкоцитів, підвищеною експресією молекул адгезії т(молекула міжклітинної адгезії – I(ICAM-1) та молекула адгезії судинного ендотелію – 1 (VCAM-1)), протизапальних цитокінів та факторів росту, матриксних металопротеаз (ММП), і тканинних інгібіторів матриксних металопротеаз (ТІММП). Наслідком цих процесів стає взаємодія між макрофагами та ендотелієм, міграція лейкоцитів в інтерстицій та зміни в позаклітинному матриксі (ПКМ). В наступному виникає тромбоз мікросудин, загибель клітин з розвитком шкірних змін, та формуванням трофічних венозних виразок. Діapedез та наступний лізис еритроцитів призводить до накопичення в тканинах гемоглобіна і гемосидерина, які сти-

мулюють хемотаксис макрофагів, посилюючи пошкодження тканин. І на закінчення, дисбаланс між ММП та ТІММП веде до прогресуючого пошкодження ПКМ, та патологічного ремоделювання тканин. Ця, пов'язана з запаленням активація ММП на даний час рахується одним із основних механізмів виникнення та прогресування ХВН – від ранніх ознак варикозної хвороби вен до важкої хронічної венозної виразки [10].

Клінічні прояви венозної трофічної виразки відбуваються, як правило, у декілька етапів. Спочатку на шкірі гомілки, зазвичай у ділянці медіальної кісточки, формується ділянка гіперпігментації, виникнення якої пов'язане з депонуванням у дермі пігменту гемосидерина (продукт деградації гемоглобіну). Через деякий час у центрі пігментованої ділянки з'являється ущільнена ділянка шкіри яка набуває білястого, лакового вигляду, що нагадує натікання парафіну. Розвивається так звана «біла атрофія» шкіри, яку можна розглядати як перед виразковий стан. Надалі мінімальна травма призводить до виникнення виразкового дефекту, який при своєчасно початому лікуванні досить швидко закривається. Інакше площа і глибина виразки прогресивно збільшуються, приєднується перифокальна запальна реакція м'яких тканин з розвитком гострого індуративного целюліту. Можливе вторинне інфікування з розвитком локальних і системних гнійно-запальних ускладнень. Ряд чинників здійснює істотний вплив на швидкість формування трофічної виразки. Перед усім, це характер патології – при посттромбофлебійному синдромі виразки утворюються в декілька разів швидше, ніж при варикозній хворобі. Додатковими несприятливими чинниками є надмірна вага, тривалі статичні навантаження і підйом тяжкості, недотримання лікарських приписів [20,22].

#### Висновки.

1. Розвиток ХВН проходить по наступній спрощеній схемі: розвиток та прогресування венозної гіпертензії з послідуочим розбалансуванням мікроциркуляторного сигнального шляху (системи MFRS і MDS), активацією макрофагів і клітин ендотелію, дисбалансом між ММП/ТІММП, яке призводить до патологічного ремоделювання стінки вени та навколишніх тканин з утворенням венозних виразок.

**Інформація про конфлікт інтересів.** Відсутність конфлікту інтересів.

**Інформація про фінансування.** Автор не отримувал ніяких винагород, які здатні впливати на результати роботи.

**Особистий внесок кожного автора у виконанні роботи.** Автором робота виконана самостійно.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Alavi A, Sibbald RG, Phillips TJ, Miller OF, Margolis DJ, Marston W, Woo K, Romanelli M, Kirsner RS. What's new: Management of venous leg ulcers: Treating venous leg ulcers. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2016;74(4):643-64.
2. Azirar S, Appelen D, Prins MH, et al. Compression therapy for treating post-thrombotic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 9(9):CD004177.
3. Beckerle CM. Venous Insufficiency and Lower Extremity Ulcers. *The Journal for Nurse Practitioners*. 2016;12(4):e179-83.
4. Briggs M, Nelson EA, Martyn-St James M. Topical agents or dressings for pain in venous leg ulcers. *Cochrane database of systematic reviews*. 2012(11).
5. Carradice D, Forsyth J, Mohammed A, et al. Compliance with NICE guidelines when commissioning varicose vein procedures. *BJS Open*. 2018;2(6):419- 25. doi: 10.1002/bjs.5.95
6. Chernukha L.M. Patomorfologichni histokhimichni ta imunologichni osoblyvosti vnoznoyi stinky pry varykotrethromboflebiti u khvorykh z tyazhkyu formamy varykoznoyi khvoroby. [Pathomorphological histochemical and immunological features of the venous wall in varicose thrombophlebitis in patients with severe forms of varicose disease] *Klinichna Khirurgiya*. 2014;1(2):59-62. (Ukrainian).

7. Davies AH. The seriousness of chronic venous disease: a review of real-world evidence. *Adv Ther.* 2019;36(1):5-12. PMID: 30758738 PMCID: PMC6824448 DOI: 10.1007/s12325-019-0881-7.
8. Kahn SR, Galanau JP, Vedantham S, Ginsberg JS. Guidance for the prevention and treatment of the post-thrombotic syndrome. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;41(1):144-53. PMID: 26780743 PMCID: PMC4715836 DOI: 10.1007/s11239-015-1312-5
9. Labropoulos N. How does chronic venous disease progress from the first symptoms to the advanced stages? A review. *Adv Ther.* 2019;36(1):13-9. PMID: 30758741 PMCID: PMC6824340 DOI: 10.1007/s12325-019-0885-3
10. Lyulka OM. OsoblivostI pereblgu ta zagoEnnya trofIchnih venoznih virazok nizhnIh kIntsIvok. [Features of motion and cicatrization of trophic venous ulcers of lower extremities.] *Visnik problem bIologIYi I meditsini.* 2014;3(112):151-3. (Ukrainian).
11. Marola S, Ferrarese A, Solej M, Enrico S, Nano M, Martino V. Management of venous ulcers: State of the art. *International Journal of Surgery.* 2016;33:S132-4.
12. McArdle M, Hernandez-Vila EA. Management of chronic venous disease. *Texas Heart Institute Journal.* 2017;44(5):347-9. doi: 10.14503/THIJ-17-6357
13. O'Connell E, Mihu R, Mohan H, Fulton G, Manning BJ. Intervention for Superficial Venous Insufficiency in Patients with Venous Ulcers: Early Experience from an Ambulatory Venous Clinic. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery.* 2016;52(6):74.
14. Palamarchuk V.I. ta in. Mistseve likuvannya trofichnoyi vyrazky pry varykoznomu rozshyrenni ven nyzhnikh kintsivok na tli tsukrovoho diabetu [Local treatment of a trophic ulcer with varicose veins of the lower extremities against the background of diabetes] *Khirurgiya Ukrayiny.* 2014;4:89-92. (Ukrainian).
15. Polanco T, Ilonzo N, Koshchak E, Markel L, Lantis J. Frequency of Debridement in Chronic Venous Lower Extremity Ulcer vs Diabetic Foot Ulcers. *Journal of the American College of Surgeons.* 2016;223(4):e213.
16. Rabe E, Breu FX, Cavezzi A, et al.; Guideline Group. European guidelines for sclerotherapy in chronic venous disorders. *Phlebology.* 2014;29(6):338-54. PMID: 23559590 DOI: 10.1177/0268355513483280
17. Raetz J, Wilson M, Collins K. Varicose veins: Diagnosis and treatment. *Am Fam Physician.* 2019;99(11):682-8. PMID: 31150188
18. Rusyn V.I. ta in Venozni trofichni vyrazky [Venous trophic ulcers] *Monohrafiya, Uzhhorod: Karpaty.* 2017:244. (Ukrainian).
19. Rusyn V.I. ta in. Likuvannya varykotreboflebitu u khvorykh z khronichnoyu venoznoyu nedostatnistyu v stadiyi dekompensatsiyi [Treatment of varicothrombophlebitis in patients with chronic venous insufficiency in the stage of decompensation] *Klinichna flebolohiya.* 2017;1(82):143-144. (Ukrainian).
20. Rusyn V.V. ta avtory Klinichni rekomendatsiyi z diahnostryky, likuvannya ta profilaktyky venoznykh trofichnykh vyrazok [Clinical recommendations for diagnosis, treatment and prevention of venous trophic ulcers] *Monohrafiya, Uzhhorod: Karpaty.* 2018:41-109. (Ukrainian).
21. Santler B, Goerge T. Chronic venous insufficiency—a review of pathophysiology, diagnosis, and treatment. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft.* 2017;15(5):538-56.
22. Spiridon M, Corduneanu D. Chronic venous insufficiency: a frequently underdiagnosed and undertreated pathology. *Mædica.* 2017;12(1):59.
23. Toledo RR, de Castro Santos ME, Schnaider TB. Effect of pycnogenol on the healing of venous ulcers. *Annals of Vascular Surgery.* 2017;38:212-9.