ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТИНА МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В ВЕНЕ ПОСЛЕ ОБЛИТЕРАЦИИ N-БУТИЛ-2-ЦИАНОАКРИЛАТОМ В ПЕРСПЕКТИВЕ 5–6 ЛЕТ

Санников А.Б.* [1], **Ширинбек О.**[2], **Мнацаканян Г.В.**[3], **Одинокова С.Н.**[4], **Абдуллаев А.Э.**[1]

[1] *ФГАОУ ВО ПИМУ Минздрава России, Владимир*
[2] *Многопрофильный медицинский холдинг «СМ-Клиника», Москва*
[3] *ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России*
[4] *ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Москва*

DOI: 10.25881/20728255_2026_21_4_36

Резюме. Актуальность: цианоакрилатная клеевая облитерация вен (ЦКО) в настоящее время рассматривается в качестве возможного альтернативного нетермического метода лечения варикозной болезни нижних конечностей (ВБНК). Оценка эффективности и безопасности этого метода на сегодня показана во многих клинических исследованиях. Имеются гистологические данные изучения непосредственного контакта клея с венозной стенкой в раннем периоде от 1 месяца до 2–3 лет. Исследования судьбы используемого для этих целей N-бутил-2-цианоакрилата в просвете вены в долгосрочной перспективе носят единичный характер.

Цель: дать характеристику особенностям морфологических изменений в просвете и стенке вен после ЦКО в отдаленном периоде.

Материал и методы: биопсии фрагментов стволов большой подкожной вены (БПВ) были получены у пациента после проведения ЦКО по методике VenaSeal с использованием N-бутил-2-цианоакрилата через 5 (БПВ справа) и 6 лет (БПВ слева) с момента манипуляции. Гистологический анализ с изучением морфогенеза проводился методом световой микроскопии с окраской гематоксилином и эозином.

Результаты: морфогенез в стенке и просвете вен после ЦКО развивался по различным сценариям, но в обоих случаях с образованием хронической гранулемы инородного тела. В 1-м случае биодеградации клея была частичной, в просвете вены присутствовала сформированная хроническая гранулема инородного тела. Во 2-м случае гранулема инородного тела исходила из наружной оболочки венозной стенки, располагаясь снаружи стенки сосуда, то есть экстравазально. В обоих случаях в гранулемах присутствовал выраженный клеточный полиморфизм, представленный макрофагами различной степени зрелости, очаговыми лимфоидными агрегатами с различной степенью дифференцирования клеток и выраженной очаговой инфильтрацией эпителиоидными клетками, локально образующими гигантские клетки инородных тел и комплексы симпластов. Соединительнотканная пролиферация присутствовала как в самой стенке вен, так и внутри гранулем в виде множественных перегородок и врастаний, образующих подобие сот вокруг множества везикул, содержащих частички цианоакрилата.

Заключение: учитывая ограниченность полученного для исследования материала и полученные различия, связанные с морфогенезом в венах после ЦКО в долгосрочной перспективе, окончательного ответа на многие вопросы на настоящий момент нет. Очевидно, что на фоне частичной биодеградации клея сосудистая стенка сталкивается с хроническим продуктивным, пролиферативным воспалением, которое со временем переходит в хроническое гранулематозное воспаление, имеющее как общие, так и сугубо специфические черты макрофагальной и эпителиоидно-клеточной гранулем. Дальнейшее проведение иммуногистохимических и генетических исследований, связанных с ЦКО, остается актуальной задачей, а анализ полученных результатов заслуживает самого пристального изучения.

Ключевые слова: хронические заболевания вен, варикозное расширение вен, цианоакрилатная клеевая облитерация вен, N-бутил-2-цианоакрилат, морфологические изменения в сосудах, биодеградация клея, хроническое гранулематозное воспаление.

HISTOPATHOLOGY OF MORPHOLOGICAL CHANGES IN A VEIN 5 AND 6 YEARS AFTER N-BUTIL-2-CYANOACRYLATE ADHESIVE CLOSURE

Sannikov A.B.* [1], **Shirinbek O.**[2], **Mnatsakanyan G.V.**[3], **Odinokova S.N.**[4], **Abdullaev A.E.**[1]

[1] *Privolzsky Research Medical University (Vladimir Branch), Vladimir*
[2] *«SM-Clinic» Multiprofile Medical Holding, Moscow*
[3] *National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow*
[4] *I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow*

Abstract. Introduction: Cyanoacrylate adhesive closure (CAC) is currently being considered as a possible alternative non-thermal treatment for varicose veins of the lower extremities. Evaluation of the effectiveness and safety of this method was proven in many clinical studies. There are histological data on the study of direct contact of glue with the venous wall in the early period and after 1 month to 2–3 years. Studies of the fate of N butyl 2 cyanoacrylate used for these purposes in the lumen of a vein in the long term are sporadic.

Objective: To characterize the features of morphological changes in the lumen and wall of veins after CAC in the long-term period.

Material and methods: Biopsies of great saphenous vein (GSV) were obtained in a patient after CAC using the VenaSeal method using N butyl 2 cyanoacrylate after 5 (right GSV) and 6 (left GSV) years of glue ablation. Histopathologic analysis with the study of morphogenesis was performed by light microscopy with hematoxylin and eosin staining.

Results: The morphogenesis of events in the wall and lumen of veins after CAC in both cases developed according to different scenarios, but in both cases with the formation of chronic foreign body granuloma. In the first case, the glue biodegradation was partial, and a chronic foreign body granuloma was present in the lumen of the vein. In the second case, the foreign body granuloma emanated from the outer lining of the venous wall, spreading out extravasally. In both cases, the granulomas contained a pronounced cellular polymorphism, represented by macrophages of varying degrees of maturity, focal lymphoid aggregates with varying degrees of differentiation, and distinct focal infiltration by epithelioid cells that locally form giant cells of foreign bodies and complexes of symplasts. Connective tissue proliferation was present both in the vein wall itself and inside the granulomas in the form of multiple septa and ingrowths forming a honeycomb around a multitude of vesicles containing cyanoacrylate particles.

Conclusion: Given the limitations of the material obtained for the study and the differences associated with morphogenesis in veins after CAC, there is currently no definitive answer to many questions in the long term. Obviously, against the background of partial biodegradation of glue, the vascular wall is confronted with chronic productive, proliferative inflammation, which eventually turns into chronic granulomatous inflammation, which has both common and highly specific features of macrophage and epithelioid cell granulomas. Further histochemical and genetic research related to the CAC remains a current task, and the analysis of the results deserves a thorough examination.

Keywords: chronic venous disease, varicose veins, cyanoacrylate vein closure, N-butyl-2-cyanoacrylate, glue ablation, morphological changes in blood vessels, glue biodegradation, chronic granulomatous inflammation.

* e-mail: aliplast@mail.ru

Введение

Хронические заболевания вен (ХЗВ) в целом и варикозная болезнь нижних конечностей (ВБНК), в частности, остаются самыми распространёнными причинами обращения к сосудистому хирургу или флебологу и существенно снижают качество жизни пациентов. На смену классической комбинированной флебэктомии и термическим методам эндовенозной облитерации в последние годы пришли нетермические нетумесцентные методы, среди которых цианакрилатная клеевая облитерация (ЦКО) заняла заметное место как наименее инвазивное из всех эндовенозных технологий, и наиболее полно соответствующее современным принципам радикализма и ускоренной реабилитации пациентов в послеоперационном периоде [1].

Эндовенозная облитерация магистральных подкожных вен с помощью N-бутил-2-цианоакрилата обеспечивает высокий уровень целевой окклюзии (до 91–99% через 12–24 месяца) и выраженное улучшение клинических симптомов и показателей качества жизни, при минимальной интра- и послеоперационной боли [2–4]. Многоцентровые и национальные регистры подтверждают благоприятный профиль безопасности с низкой частотой серьёзных тромботических осложнений и ограниченным числом случаев, требующих хирургических методов устранения возникших осложнений [5].

Тем не менее, внедрение ЦКО привело к появлению новых, специфичных и уникальных для клея нежелательных явлений: местных реакций гиперчувствительности, эндовенозного клей-индуцированного тромбоза, формированию мягкотканных и сосудистых гранулём [6–9].

На фоне расширения показаний к применению ЦКО особое значение приобретает изучение не только клинических результатов, но и биологических последствий имплантации цианоакрилатного адгезива в просвет целевого венозного сосуда. Ключевой особенностью метода является перманентное присутствие полимерного материала в просвете сосуда, что обусловливает необходимость оценки долгосрочной биологической реакции сосудистой стенки и окружающих тканей [10; 11].

Несмотря на доказанные клинические эффективность и безопасность, систематизированных гистологических данных о состоянии вен человека в отдаленные сроки после ЦКО (5 и более лет) критически мало. В частности, остается неясным: как прогрессируют или регрессируют воспалительные и фиброзные изменения в просвете и стенке вены более чем через 5 лет после вмешательства. Тогда как, понимание этих процессов имеет ключевое значение для оценки безопасности метода в долгосрочной перспективе, прогнозирования рисков реканализации и поздних осложнений.

В связи с вышеизложенным, мы провели гистологическое исследование фрагментов больших подкожных вен (БПВ), резецированных у пациента, спустя 5 и 6 лет после выполнения ЦКО по поводу ВБНК.

Нашей целью было оценить и охарактеризовать морфологические особенности сосудистой стенки, характер воспалительной реакции и состояние цианоакрилатного полимера в отдалённом периоде, а также сравнить полученные данные с результатами более ранних экспериментальных и клинических работ. Учитывая ограниченность опубликованных данных о столь поздних сроках наблюдения, настоящая работа имеет целью восполнить существующий пробел в литературе и дополнить морфологическую характеристику отдалённых гистологических результатов после клеевой облитерации вен.

Материал и методы

ЦКО магистральных стволов подкожных вен проводилась по стандартной методике VenaSeal с использованием адгезива N-бутил-2-цианоакрилата, представленного фирмой-разработчиком.

Биопсии окклюзированных фрагментов БПВ в нижней трети голени были получены у пациента в двух случаях после проведения ЦКО через 5,5 и 6 лет. В раннем послеоперационном периоде и на момент взятия материала для исследования у пациентов отсутствовали жалобы, клинически на протяжении всего периода наблюдения отсутствовали признаки флебита или другие осложнения. При проведении ультразвукового дуплексного сканирования (УЗДС) кровоток в окклюзированной вене не определялся, в просвете вен присутствовали разрозненные частички клея, о чем можно было судить по соответствующей ультразвуковой морфологии (Рис. 1).

После изъятия гистологический материал фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина. После стандартной проводки готовили парафиновые срезы. Поперечные и продольные срезы толщиной 6-7 микрон окрашивали гемотоксилином и эозином.

Изучение полученного гистологического материала проводилось на микроскопе “Levenhuk – Zoom” с увеличением PL10x/0.25, PL40x/0.65 и PL100x/1.25 (иммерсия). Фотопротоколирование осуществлялось с помощью видеокамеры “TOUPCAM – UCMOS 14000 KPA” с возможностью видео и цифровой обработки фото в программе “Taup View”.

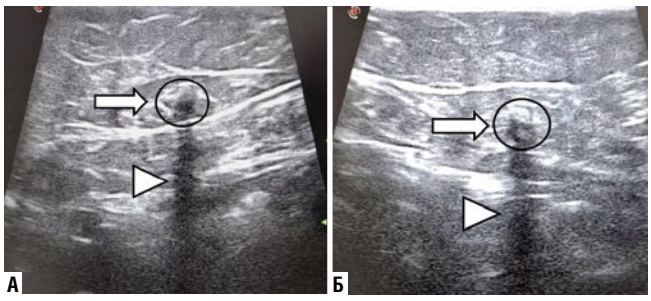


Рис. 1. Эхограммы БПВ, окклюзированной клеевым адгезивом N-бутил-2-цианоакрилатом через 5,5 года (а) и через 6 лет (б); стрелка – поперечный срез БПВ с наличием в просвете инородного материала; треугольник – специфическая ультразвуковая тень (эходорожка) от инородного материала).

Результаты

В общей сложности для гистологического анализа было подготовлено 18 предметных стекол, отображающих срезы сегментов подкожных вен, облитерированных N-бутил-2-цианоакрилатом, маркированные как случай 1 (5,5 года) и случай 2 (6 лет).

Изначально при световой микроскопии под малым увеличением (PL 10x/ 0.25) мы обратили внимание, что на фоне общей картины хронического продуктивного и соединительнотканного пролиферативного процесса в стенках вен, в исследуемом материале визуализировался хронический гранулематозный процесс.

В обоих случаях в гистологическом материале наблюдалась хроническая гранулема инородного тела, однако в каждом из них локализация и характер гранулемы имели принципиальные отличия.

В первом наблюдении гранулема была внутрипросветной (Рис. 2). Во втором случае, гранулема была расположена внутри стенки вены, за пределом мышечного слоя, на границе с адвентицией, в стороне от просвета вены, представляя собой некий нарост на наружной стенке сосуда, представляющий, по сути, частный случай экстраваскулярной кавитированной гранулемы (Рис. 3). Интересным было то, что если в первом случае массы адгезива присутствовали в просвете без его биодеградации, то во втором случае в просвете вены адгезив отсутствовал.

Учитывая, что в обоих этих наблюдениях сценарий морфогенеза выходил за рамки хронического продуктивного воспаления и классической соединительнотканной пролиферации, принимая характер хронического гранулематозного воспаления, данные наблюдения стали предметом подробного изучения происходящих в венах морфологических процессов с микроскопией под большим увеличением PL 100x/1.25 с использование иммерсии. Хотя в случае локализации гранулемы инородного тела внутри просвета вены, морфогенез происходящих событий изначально представлялся более понятным.

Как в первом, так и во втором случае, гранулемы имели практически одинаковую структурную организацию, с той лишь разницей, что в первом наблюдении, непосредственно стенка гранулемы была представлена мышечными элементами самой стенки вены, а во втором это была соединительнотканная капсула, имеющая в качестве своего предшественника элементы адвентиции, из которых она произрастала. Внутри гранулем определялись аморфно расположенные включения цианоакрилата (Glue) различного размера, переплетенные большим количеством соединительнотканных волокон (CT-fibers), образующих общую картину множественных ячеек (cot), на границе которых располагалось большое количество лимфоцитов (LYs) различной степени дифференцирования и моноцитов, с присутствием гигантских клеток инородных тел (FBGCs) (Рис. 4). Клеточный полиморфизм наряду с лимфоцитами был представлен большим

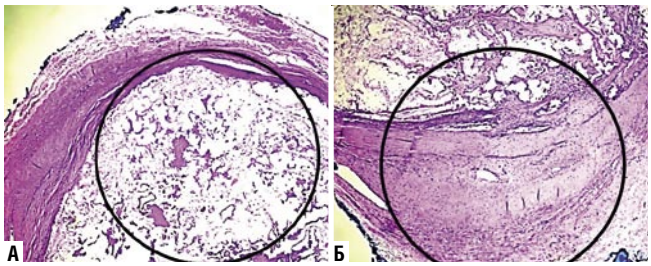


Рис. 2. Сегмент БПВ человека, окклюзированный клеевым адгезивом N-бутил-2-цианоакрилатом через 5,5 года с момента введения клея: А – хроническая гранулема инородного тела в просвете вены без признаков биодеградации клея; Б – соединительнотканная пролиферативная гипертрофия венозной стенки. Гистологический препарат. Окр. Гематоксилин-Эозин PL 10x/ 0.25.

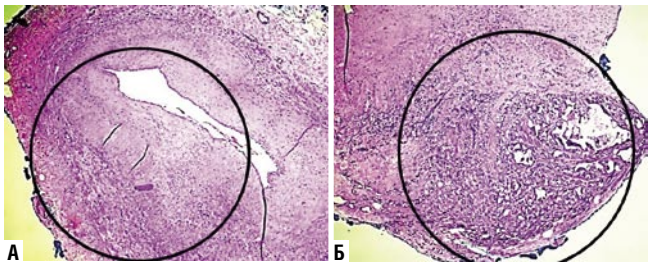


Рис. 3. Сегмент БПВ человека, окклюзированный клеевым адгезивом N-бутил-2-цианоакрилатом через 6 лет с момента введения клея: А – соединительнотканная пролиферативная гипертрофия венозной стенки с восстановлением просвета; Б – экстраваскулярная хроническая гранулема инородного тела. Гистологический препарат. Окр. Гематоксилин-Эозин PL 10x/ 0.25.

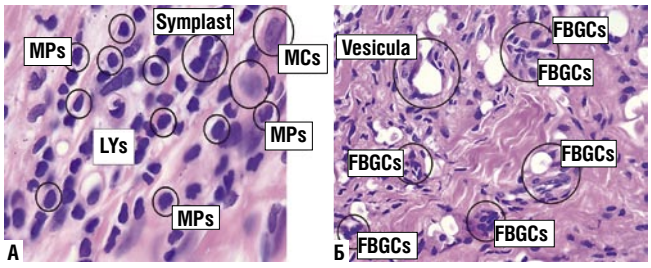


Рис 4. Сегмент БПВ человека, окклюзированный клеевым адгезивом N-бутил-2-цианоакрилатом через 5,5 года с момента введения клея: А – лимфоидные агрегаты, содержащие лимфоциты (LYs) различной степени дифференцирования и их слияние при образовании комплекса симпластов; Б – формирование гигантских клеток инородных тел (FBGCs) внутри хронических гранулем. Гистологический препарат. Окр. Гематоксилин-Эозин PL 100x/ 1.25 (а) и PL 40x/ 0.65 (б).

количеством эпителиоидных клеток (EpCs), плазматических клеток (PCs), тучных клеток (MCs) и макрофагов (MPs) (Рис. 5). Полиморфноядерные нейтрофилы были единичными, что подчеркивало отсутствие активного острого воспалительного процесса как в стенке вен, так и внутри гранулем, который активно присутствовал непосредственно после введения клея и являлся признаком острой химической альтерации сосудистой стенки при непосредственном контакте с адгезивом.

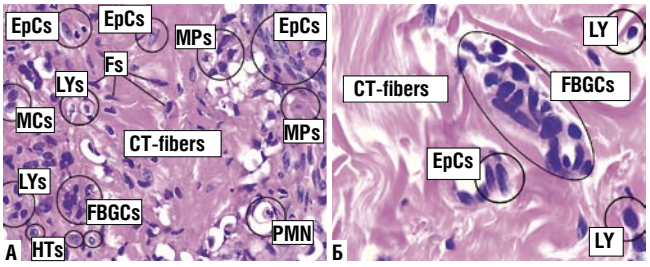


Рис. 5. Сегмент БПВ человека, окклюзированный клеевым адгезивом N-бутил-2-цианоакрилатом через 5,5 года с момента введения клея: А – клеточный полиморфизм, представленный в хронической гранулеме, представленный тучными клетками (MCs), лимфоцитами (LYs) с единичным нейтрофилом (PMN)с локализацией в соединительнотканной (CT-fibers)балке; Б – формирование гигантских клеток инородных тел (FBGCs) внутри хронических гранулем, представленные эпителиоидными клетками (EpCs) и лимфоцитами (LYs). Гистологический препарат. Окр. Гематоксилин-Эозин PL 40x/ 0.65 (а), PL 100x/ 1.25 (б).

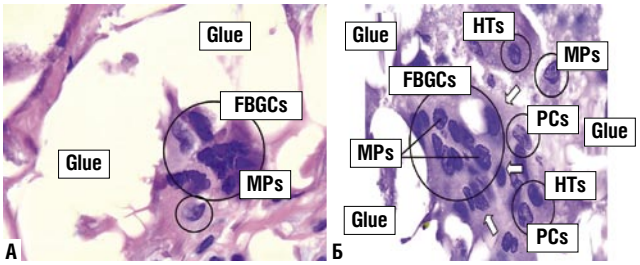


Рис. 6. Сегмент БПВ человека, окклюзированный клеевым адгезивом N-бутил-2-цианоакрилатом через 6 лет с момента введения клея: А – гигантская клетка инородных тел (FBGCs), представленная зрелыми макрофагами в хронической гранулеме, расположенной в просвете вены на границе со скоплением клеевых масс; Б – формирование гигантских клеток инородных тел (FBGCs) внутри хронических гранулеммежду глыбками клея, путем слияния гистиоцитов (HTs), плазматических клеток (PCs) и зрелых макрофагов (MPs). Гистологический препарат. Окр. Гематоксилин-Эозин PL 100x/ 1.25.

Интересным стало наблюдение, что наибольшее скопление клеток, вовлеченных в морфогенез и несущих макрофагальную ответственность за дальнейшую судьбу цианоакрилата было отмечено, не на границе стенки вены и глыбок клея, а внутри гранулем в составе соединительнотканных базофильных структур. На рис. 6 представлен процесс формирования макрофагальной гигантской клетки инородного тела, в состав которой входят, наряду с макрофагами различной зрелости плазматические и эпителиоидные клетки, лимфоциты с различной степенью дифференцирования и гистиоциты (HTs).

В наибольшей степени повышенная активность эпителиоидных клеток была отмечена внутри гранулемы, расположенной на границе наружной оболочки стенки вены (Рис.7). Именно здесь, в сравнении с внутрипросветной гранулемой можно было отметить наибольшее скопление EpCs, которые демонстрировали более четкую и повышенную внутриплазматическую зернистость в виде многочисленных микровизикул с многочисленны-

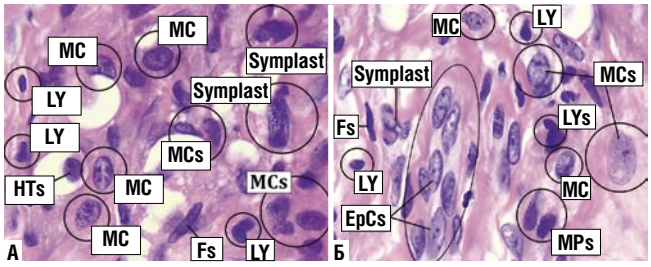


Рис. 7. Сегмент БПВ человека, окклюзированный клеевым адгезивом N-бутил-2-цианоакрилатом через 6 лет с момента введения клея: А – клеточный полиморфизм в хронической гранулеме инородного тела, имеющей связь с наружной оболочкой вены; Б – формирование гигантских клеток инородных тел (FBGCs) внутри хронической гранулемы, представленных эпителиоидными клетками (EpCs) при наличии функционально активных тучных клеток (MCs). Окр. Гематоксилин-Эозин PL 100x/ 1.

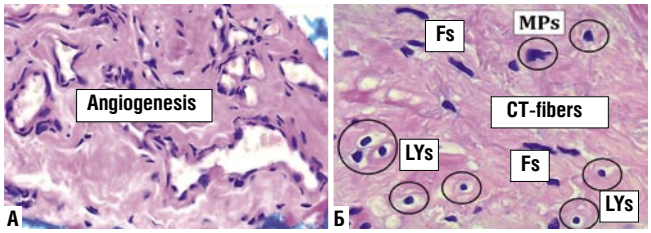


Рис. 8. Сегмент БПВ человека, окклюзированный клеевым адгезивом N-бутил-2-цианоакрилатом через 6 лет с момента введения клея: А – процесс активного аутохтонного ангиогенеза в наружных оболочках хронической гранулемы с явлениями хронического васкулита; Б – отсутствие выраженного клеточного полиморфизма в адвентиции сосудистой стенке, представленного единичными лимфоцитами (LYs) и фиброцитами (Fs). Окр. Гематоксилин-Эозин PL 40x/ 0.65.

ми факторами вторичного воспаления, за продукцию которых они несут ответственность. Также повышенную функциональную активность в данной гранулеме можно было отметить и со стороны тучных клеток (MCs). Наиболее спокойные участки в гранулеме данного типа присутствовали по периферии капсулы, где единичные лимфоциты соседствовали с фиброцитами на фоне хорошо сформированной общей соединительнотканной капсулы с активным неоангиогенезом в ней (Рис. 8).

Подчеркнем еще раз, что практически полное отсутствие внутри гранулем обоих типов полиморфноядерных нейтрофилов и других лейкоцитов, подчеркивает факт отсутствия активного воспалительного процесса внутри «ядра» гранулемы без формирования некроза, столь характерного для гранулем при многих хронических патологических процессах.

Обсуждение

Проведенное нами гистологическое исследование венозной стенки после воздействия цианоакрилатного клея позволяет по-новому взглянуть на динамику морфологических изменений в облитерированной вене. Большинство работ по данной тематике фокусируются

на самом факте окклюзии – настоящее исследование демонстрирует, что биологический ответ на имплантацию клея – это сложный, многофазный процесс.

Существующее изначально суждение, что в основе окклюзии вены после введения цианоакрилата может лежать простой механический процесс склеивания стенок сосуда, уже после первых гистологических исследований показало его ошибочность. Опубликованные экспериментальные данные показали, что внутрисосудистое введение N-бутил-2-цианоакрилата сопровождается последовательной тканевой реакцией со стороны стенки вен, включающей острое воспаление, подострое продуктивное воспаление и хроническую соединительнотканную пролиферацию, сутью которой является биодеградация частичек клея с постепенным замещением просвета вены фиброзной тканью. В гистологических исследованиях была отмечена гетерогенность тканевой реакции в зависимости от сроков после процедуры. В морфологической картине в раннем послеоперационном периоде в полученных образцах доминировала нейтрофильная инфильтрация (до 14 суток), сменяемая макрофагальной реакцией (на рубеже 1 месяца), с последующим этапным формированием гигантских клеток инородных тел через 6-8 недель после проведения окклюзии [12]. В модели на свиньях было продемонстрировано, что к 60-м суткам после вмешательства окклюзированная вена характеризуется признаками хронической воспалительной реакции инородного тела, утолщением венозной стенки и фиброзом, что подтверждает участие воспалительно-фиброзных процессов в окончательной облитерации сосуда [13]. Гистологические исследования морфогенеза в вене, проведенные в сроки до 2–3 лет, продемонстрировали последовательный переход от тромбоза и острого воспаления к подострому васкулиту, фиброзу с частичной реканализацией и постепенной деградацией клея в сроки до 2–3 лет [13; 14]. Также были описаны случаи формирования экстраваскулярных кавитированных гранулёма как отсроченного проявления реакции на N-бутил-2-цианоакрилат [15; 16].

Исследование показывает, что адгезив N-бутил-2-цианоакрилат ведет себя в просвете вены не как инертный наполнитель, а как матрикс, инициирующий гранулематозное воспаление с последующей большей или меньшей биодеградацией клея. Полной биодеградации цианоакрилата не наступает и через 6 лет. Можно отметить, что скопления клея продолжают присутствовать в просвете вены, а клеточное окружение, представленные макрофагами, оформленными в гигантские многоядерные клетки инородных тел, продолжают поддерживать хронический гранулематозный процесс.

Полученные нами результаты исследований подтверждают ранее представленные наблюдения, что первоначальные попытки фагоцитирования фрагментов клея с образованием FBGCs, отмеченные на рубеже до 12 месяцев с формированием кавитированных гранулем с лимфоидными агрегатами, продолжаются и спустя 5 и 6 лет.

На основании полученных нами результатов гистологических исследований мы можем сделать заключение, что в отличии от классических экстраваскулярных кавитированных гранулем, описанных при таких патологических процессах как эозинофильный гранулематоз, гранулематоз Вегенера или синдром Черджа-Стросса, сопровождающихся образованием полости внутри них (кавитации) с наличием в центре ядра казеозных или некротических масс, в наших наблюдениях такая полость отсутствует, а основным содержимым гранулемы является множественное скопление везикул различного размера, заполненных полимером, окруженных в некоторых случаях собственной соединительнотканной капсулой и своим клеточным полиморфизмом, на основании чего можно заключить, что внутри основной гранулемы идет процесс формирования микрогранулем.

Также мы не согласны с утверждением, что основным окружением везикул с частичками клея являются лимфоидные агрегаты. Безусловно скопления лимфоцитов различной степени зрелости и дифференцирования как в стенке вен, так и самих гранулемах присутствуют. Но наши исследования показывают, что наиболее значимыми и в наибольшей степени представленными клетками в перспективе 5-6 лет являются эпителиоидные клетки, которые наряду с другими макрофагами, образуя FBGCs, по-прежнему продолжают пытаться фагоцитировать (переварить) инородный материал.

Так, исходя из того, что во многих полях зрения на гистологических препаратах визуализируются не FBGCs, а обнаруживаются симпласты эпителиоидных клеток, можно заключить, что попытки фагоцитирования клея не заканчиваются и при всей напряженности аутофагии со стороны большого разнообразия макрофагов, не являются удачными. С другой стороны, именно данная макрофагальная реакция на локальном уровне, тканевое и клеточное окружение инородного материала делает все возможное, чтобы инкапсулировать этот процесс.

Наступит ли полная биодеградация клеевых масс в дальнейшей временной перспективе? Конечно, на это можно надеяться. Но с учетом полученных нами данных на рубеже 5-6 лет, вывод очевиден – полной биодегрдации клея не наступает, а фагоцитоз по-прежнему носит незавершенный характер, хотя повышенная активность в стремлении «переварить» полимер со стороны эпителиоидных и тучных клеток присутствует и будет присутствовать в дальнейшем. Вопрос остается в другом – чем все это может закончиться?

В исследовании Wang Y и соавт. (2008) на модели кроликов было показано, что после внутрисосудистого введения N-бутил-2-цианоакрилата происходит быстрая полимеризация и окклюзия сосуда. Но, уже через 2–3 месяца клеевая масса практически полностью исчезает, замещаясь фиброзной тканью с частичной реканализацией просвета. Аналогичной точки зрения придерживается и Parsi K. и соавт. (2023).

С нашей точки зрения в данных исследованиях можно сделать акцент на двух явных противоречиях.

Во-первых, настораживает категоричность, с которой авторы заключают о полной биодеградации клея уже в сроки 2–3 месяцев. На основании результатов, полученных в наших исследованиях, мы не можем отметить, что биодеградация введенного в просвет вены клея наступает и через 5–6 лет.

Во-вторых, не понятно на каком основании авторы связывают наличие гигантских клеток инородных тел FBGCs, присутствующих в исследуемом ими гистологическом материале в период от 1 до 3-х месяцев, по мере биодеградации полимера с хроническим гранулематозным воспалением. С точки классической патоморфологии в данном случае авторами осуществляется подмена хронического пролиферативного воспаления, действительно сопровождающегося образованием FBGCs, но представленного мононуклеарными макрофагами с преобладанием моноцитарной инфильтрацией и переходом этого процесса на качественно новый уровень при развитии хронического гранулематозного воспаления за счет активной инфильтрации зоны контакта с цианоакрилатом в первую очередь эпителиоидными клетками. Данная особенность была продемонстрирована на примере полученных нами результатов. Именно на этой и заключительной стадии формирования хронической гранулемы в компактно расположенной клеточной агрегации количественно начинают преобладать функционально активные эпителиоидные клетки. В стремлении усиления своих возможностей эпителиоидные клетки сливаются между собой, образуя симпласты, наиболее простой вариант макрофагальной реакции. Однако и в этом случае, даже при сохраняющейся поддержке их со стороны многочисленных тучных клеток (MCs), макрофагальные конгломераты эпителиоидных клеток остаются неспособными «переварить» остающиеся глыбки цианоакрилата.

С нашей точки зрения именно изменению функциональной активности резидуальных макрофагов с потерей ими способности уничтожить инициирующий их активность триггерный агент фагоцитозом отводится одна из ведущих ролей в развитии хронического гранулематозного воспаления после ЦКО.

Также в наших исследованиях впервые было показано, что эти множественные попытки безуспешного макрофагального фагоцитоза сопровождаются не столько общей соединительнотканной пролиферацией, сколько созданием вокруг образующихся многочисленных везикул, содержащих частички цианакрилата при посредничестве фиброцитов соединительнотканных капсул. Именно за счет этого процесса гранулема сохраняет свою внутреннюю структуру, визуально напоминающую соты, быть может и с вероятностью к дальнейшему росту.

Исходя из изложенного, закономерен вопрос, – а к какому виду гранулем, мы можем отнести рассматриваемые нами частные случаи? Отсутствие активного фагоцитоза, не позволяет отнести эти гранулемы к простым макрофагальным гранулемам или фагоцитомам. Также, отсутствие в рассматриваемых нами случаях специфических для многих хронических патологических процессов гранулем гигантских клеток Пирогова-Лангханса не позволяет отнести цианоакрилатные гранулемы к гигантоклеточным гранулемам. С патоморфологической точки зрения, по всей видимости, данный вид гранулем занимает промежуточное положение, с возможностью называться эпителиоидно-клеточной гранулемой или эпителиодоцитомой.

При этом в немалой степени поддержанию гранулемы в активном состоянии способствует в достаточной степени выраженный аутохтонный ангиогенез, происходящий, как правило, внутри гранулем в формирующихся соединительнотканных трабекулах за счет неоангиогенеза или в адвентиции сосудистой стенки из расположенных рядом более крупных vasa vasorum.

Некоторые авторы считают, что данный процесс неоангиогенеза может лежать в основе наступающей после ЦКО в некоторых случаях сегментальной «реканализации» [18]. Мы интерпретируем выявленную неоваскуляризацию в толще гранулемы не как истинную «реканализацию» – восстановление кровотока, – а как формирование сети мелких сосудистых каналов по типу «кавернозной трансформации» облитерированного сегмента. С гемодинамической точки зрения эти микрососуды не имеют отношение к процессу «реканализации», а их наличие указывает, вероятнее всего, на персистирующее хроническое воспаление, тем более что в стенке этих сосудов присутствуют морфологические признаки хронического васкулита.

Наибольшее количество вопросов, остающихся на данный момент без ответа, касаются механизмов формирования после ЦКО внесосудистой гранулемы. Конечно, в наиболее простом варианте можно предположить, что миграция частичек цианоакрилата вглубь стенки вены происходит в результате альтерации эндотелия с частичным повреждением средней оболочки, сопровождающейся разрыхлением соединительнотканного остова стенки, атрофией и дистрофией гладкомышечных клеток, с нарушением типичной структуры слоев, свойственных расположению их в нормальной венозной стенке. Отчетливое подтверждение наличию этих процессов в стенке вен после ЦКО мы можем найти при проведении гистологических исследований на ранних стадиях изучения морфогенеза.

Феномен проникновения клея за пределы внутренней эластической мембраны в среднюю оболочку механически можно связать как с гидравлическими условиями давления при введении клея, так и ятрогенным повреждением сосудистой стенки при исходно неудачных или сложных пункциях вены при спазме сосуда. Инфильтрация стенки клеевым субстратом при подобных условиях может сопровождаться альтерацией различных ее слоев, с последующим риском экстравазации.

В качестве основных контраргументов такой экструзии частичек цианакрилата за пределы сосудистой стенки с последующим образованием внешней хронической гранулемы могут служить два установленных нами аспекта морфогенеза.

Во-первых, хотелось бы получить ответ на принципиальный для данного случая вопрос – почему при такой трансмиграции частичек цианакрилата, гранулема не образуется на пути, например, в самой сосудистой стенке? Во-вторых, спустя 5–6 лет с момента ЦКО при наличии внутрипросветной или внесосудистой гранулемы в нашем материале было отмечено почти полное восстановление структуры сосудистой стенки. В этой связи, наиболее демонстративным является случай внесосудистой гранулемы, где можно было наблюдать реканализацию просвета с полным восстановлением даже интимального слоя с регенерацией эндотелия.

Ответы на эти и многие другие принципиальные вопросы, связанные с изучением морфогенеза происходящих изменений в сосудистой стенке после ЦКО могут быть получены только в результате дальнейших фундаментальных исследований. В связи с чем, разработка самой концепции и понимание триггерных механизмов, запускающих долгосрочную иммуногенность при проведении ЦКО, заслуживает самого пристального изучения, особенно в эру масштабного внедрения в практику рассматриваемой методики.

Сравнение с данными после эндовенозной лазерной коагуляции (ЭВЛК) и радиочастотной облитерации (РЧО) выявляет принципиальные различия. При ЭВЛК происходит коагуляционный некроз стенки сосуда; при РЧО – денатурация коллагена с концентрическим сокращением просвета без грубой деструкции архитектоники. ЦКО запускает иной каскад ремоделирования сосудистой стенки, который уместно назвать химическим эндофлебитом, сопряженным с большим каскадом местной макрофагальной реакции. ЦКО запускает уникальный механизм облитерации вены, основанный на химически индуцированном воспалении с исходом в гранулематозный процесс с попыткой биодеградации клея, которая, по всей видимости, не будет во всех случаях удачной. Вместе с этим, наши данные подтверждают, что сам клей не выступает пломбировочным материалом, а является триггером аутологичного макрофагально-модулированного склеротического процесса, который и будет лежать в основе облитерации варикозно-измененной вены.

Кроме того, как показали наши исследования, на фоне соединительнотканных пролиферативных процессов в стенке вены, существует высокая вероятность, что локальная макрофагальная напряженность, вызванная продолжающимися и безуспешными попытками фагоцитировать инородный материал, приведет к развитию хронического воспаления с формированием гранулемы инородного тела с возможной локализацией ее как в просвете вены, стенке или даже экстравазально. Но насколько правомерным в отношении вообще используемых полимеров является использование термина фагоцитоза? Почему мы связываем безопасность использования в данном случае N-бутил-2-цианоакрилата с обязательной его биодеградацией? И почему даже наличие хронической гранулемы инородного тела в стенке вены должно служить обязательным поводом для опасений? Так или иначе, но хроническое гранулематозное воспаление в данном случае может и должно рассматриваться в качестве не более чем физиологического процесса, направленного на ограничение инородного материала внутри биологической ткани. Основная задача в том, чтобы развитие ограничительного гранулематозного воспаления происходило при минимально возможной макрофагальной реакции.

Подводя итог изложенному материалу необходимо признать, что наше исследование имеет ограничения. Материал для гистологического исследования был получен от одного пациента, перенесшего ЦКО, но его количество представляет собой единичные образцы. Поэтому экстраполировать данные на всю популяцию следует с осторожностью, а небольшая выборка делает наши выводы преимущественно описательными. С другой стороны, сложно представить, что кто-то из специалистов сможет реализовать задачу взятия материала для гистологического изучения и составления целостной картины после проведения ЦКО у большого количества своих пациентов в сроки более 5 лет. В этой связи любые новые и пусть даже единичные данные будут по-прежнему представлять повышенный интерес.

Заключение

Не вызывает сомнения, что внедрение в клиническую практику ЦКО расширяет арсенал используемых методик в лечении ВБНК. На сегодняшний день эффективность данного метода на клиническом уровне продемонстрирована во многих клинических исследованиях. Вместе с этим, в отношении абсолютной безопасности ЦКО продолжает оставаться несколько принципиальных вопросов. Изначально, в качестве основного аргумента клинической безопасности метода, было предположение о полной биодеградации предложенного адгезива, синтезированного на основе N-бутил-2-цианоакрилата в просвете вены в среднесрочной перспективе. Однако, в последующих исследованиях полная биодеградация данного клеевого соединения была поставлена под сомнение. Проведенные нами исследования подтверждают, что полной биодеградации клеевого соединения спустя 5–6 лет после проведения ЦКО не происходит.

С нашей точки зрения, понимание клеточных механизмов взаимодействия цианоакрилата и венозной стенки открывает путь к совершенствованию компонентов клеевого состава в будущем – возможно, за счет добавления факторов, модулирующих поляризацию макрофагов в сторону противовоспалительного фенотипа, что позволит ускорить регенерацию и минимизировать побочные эффекты. Хотя и в этом случае мы понимаем,

что инкапсулирование инородного материала в биологической среде, без воспалительных изменений невозможно в природе. Вопрос в том, чтобы создание такой капсулы вокруг любого полимера осуществлялось на основе матрицы с заданными свойствами. Очевидно, что на фоне частичной биодеградации клея, сосудистая стенка сталкивается с хроническим продуктивным, пролиферативным воспалением, которое со временем переходит в хроническое гранулематозное воспаление, имеющее как общие, так и сугубо специфические черты макрофагальной и эпителиоидно-клеточной гранулем. Дальнейшее проведение иммуногистохимических и генетических исследований, связанных с ЦКО, остается актуальной задачей, а анализ полученных результатов заслуживает самого пристального изучения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов (The authors declare no conflict of interest).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Варикозная болезнь нижних конечностей. Клинические рекомендации. – М.: Ассоциация флебологов России, 2024. [Klinicheskie reko mendacii Associiacii flebologov Rossii «Varikoznoe rasshirenie ven nizhnih konechnostej», 2024 (In Russ.)] https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/680_2.
2. Ширинбек О., Мнацаканян Г.В., Одинокова С.Н. Цианоакрилатная клеевая облитерация варикозных вен в реальной клинической практике: двухлетние результаты лечения // Амбулаторная хирургия. – 2022. – №19(1). – С.132-139. [Shirinbek O, Mnatsakanyan GV, Odinokova SN. Cyanoacrylate Adhesive Closure in the Real-World Practice: 2-Year Results of Varicose Vein Treatment. Ambulatornaya khirurgiya. 2022; 19(1): 132-139. (In Russ.)] doi: 10.21518/1995-1477-2022-19-1-132-139.
3. Yavuz T, Acar A, Aydin H, Ekingen E. A retrospective study of a new n-butyl-2-cyanoacrylate glueablation catheter incorporated with application guiding light for the treatment of venous insufficiency: Twelve-month results. Vascular. 2018; 26: 547-555. doi: 10.1177/1708538118770548.
4. Bozkurt A, Yılmaz M. A prospective comparison of a new cyanoacrylate glue and laser ablation for thetreatment of venous insufficiency. Phlebology. 2016; 31: 106-113. doi: 10.1177/0268355516632652.
5. Umetsu M, Hirokawa M, Fukaya E, et al. Safety assessment of cyanoacrylate closure for treatment of varicose veins in a large-scale national survey in Japan. Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders. 2024; 13. doi: 10.1016/j.jvsv.2024.102160.
6. Athavale A, Thao M, Sassaki V, et al. Cyanoacrylate Glue Reactions: ASystematic Review, Cases, and Proposed Mechanisms. Journal of vascular surgery. Venous and lymphatic disorders. 2023. doi: 10.1016/j.jvsv.2023.03.018.
7. Keleş E. Complications of cyanoacrylate adhesive closure therapy in chronic venous insufficiency: A singlecenter, single-surgeon study. Phlebology. 2023; 38: 550-555. doi: 10.1177/02683555231190266.
8. Ширинбек О., Мнацаканян Г.В., Одинокова С.Н. Клей-индуцированный тромбоз: частота, факторы риска и меры профилактики // Флебология. – 2025. – №19(2). – С.84-94. [Shirinbek O, Mnatsakanyan GV, Odinokova SN. Endovenous Glue-Induced Thrombosis: Incidence, Risk Factors and Prevention. Journal of Venous Disorders. 2025; 19(2): 84-94. (In Russ.)] doi: 10.17116/flebo20251902184.
9. Ширинбек О., Мнацаканян Г.В., Одинокова С.Н. Клей-индуцированная местная реакция гиперчувствительности замедленного типа: результаты 5-летнего опыта лечения // Флебология. – 2026. – № 20(1). – С.42-49. [Shirinbek O, Mnatsakanyan GV, Odinokova SN. Hypersensitivity Skin Reactions After Cyanoacrylate Adhesive Closure of Varicose Veins: 5-Year Treatment Outcomes. Journal of Venous Disorders. 2026; 20(1): 42-49. (In Russ.)] doi: 10.17116/flebo20262001142.
10. Санбаев А.К., Мирошниченко А.А., Чаббаров Р.Г. и др. Облитерация вен цианакрилатным клеем как один из методов ликвидации стволового рефлюкса у пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей // Московский хирургический журнал. – 2022. – №2. – С.9-19. [Sanbaev AK, Miroshnichenko AA, Chabbarov RG, et al. Vein obliteration with cyanoacrylate glue as one of the methods of elimination of trunk reflux in patients with varicose veins of the lower extremities. Moscow Surgical Journal. 2022; 2: 9-19. (In Russ.)] doi: 10.17238/2072-3180-2022-2-9-19.
11. Ширинбек О. Цианоакрилатная клеевая облитерация в европейских и американских клинических рекомендациях 2022 года // Амбулаторная хирургия. – 2023. – №20(1). – С.38-43. [Shirinbek O. Cyanoacrylate adhesive closure in the European and American 2022 clinical practice guidelines. Ambulatornaya khirurgiya. 2023; 20(1): 38-43. (In Russ.)] doi: 10.21518/akh2022-006.
12. Almeida J, Min R, Raabe R, Mclean D, Madsen M. Cyanoacrylate Adhesive for the Closure of Truncal Veins. Vascular and Endovascular Surgery. 2011; 45: 631-635. doi: 10.1177/1538574411413938.
13. Novotný K, Campr V. Histopathological changes to the vascular wall after treatment of great saphenousveins using n-butyl-2-cyanoacrylate. VASA. Zeitschrift fur Gefasskrankheiten. 2019: 1-6. doi: 10.1024/0301-1526/a000797.
14. Wang Y, Cheng L, Li N. Histopathological study of vascular changes after intra-arterial and intravenous injection of N-butyl-2-cyanoacrylate. Chinese Journal of Digestive Diseases. 2006; 7: 175-179. doi: 10.1111/j. 1443-9573.2006.00264.x.
15. Parsi K, Kang M, Yang A, Kossard S. Granuloma formation following cyanoacrylate glue injection inperipheral veins and arteriovenous malformation. Phlebology. 2020; 35: 115-123. doi: 10.1177/0268355519856756.
16. Almeida JI, Murray SP, Romero ME. Saphenous vein histopathology 5.5 years after cyanoacrylate closure. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2020; 8(2): 280-284. doi: 10.1016/j.jvsv.2019.04.014.
17. Parsi K, Kang M, Yang A, Kossard S. Complex hypersensitivity and irritation reaction (CHAIR) phenomenon after cyanoacrylate closure of varicose veins. Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders. 2023; 11(4): 832-840.
18. Shin HJ, Kim YJ, Kim SJ, et al. Histopathological evaluation of cyanoacrylate closure of incompetent great saphenous veins. Annals of Surgical Treatment and Research. 2019; 97(5): 276-285.