

Федеральное государственное бюджетное образовательное  
учреждение высшего образования «Саратовский государственный  
медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

**АНИСИМОВ Алексей Юрьевич**

**ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ  
ВОСХОДЯЩИМ ВАРИКОТРОМБОФЛЕБИТОМ С УЧЕТОМ  
ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ**

14.01.17 – Хирургия

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук,  
профессор О.А. Царев

Саратов – 2019

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	4
<b>ГЛАВА 1. ОСТРЫЙ ВОСХОДЯЩИЙ ВАРИКОТРОМБОФЛЕБИТ</b> (обзор литературы).....	13
1.1. Современное состояние проблемы.....	13
1.2. Этиология и патогенез тромбоза поверхностных вен.....	16
1.2.1. Значение дисплазии соединительной ткани в этиопатогенезе варикозной болезни и острого варикотромбофлебита.....	19
1.3. Клинические проявления острого варикотромбофлебита.....	29
1.4. Диагностика острого варикотромбофлебита.....	31
1.5. Выбор тактики лечения больного острым варикотромбофлебитом.....	33
1.5.1. Хирургическое лечение больных острым восходящим варикотромбофлебитом.....	37
<b>ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ, МЕТОДОВ ОБСЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ</b> .....	42
2.1. Общая характеристика больных .....	43
2.2. Методы клинического обследования.....	46
2.3. Методы инструментального обследования .....	49
2.4. Методы лабораторного и морфологического исследования.....	50
2.5. Методы хирургического лечения .....	52
2.6. Методы статистической обработки.....	53
<b>ГЛАВА 3. НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ ДИСПЛАЗИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ВОСХОДЯЩИМ ВАРИКОТРОМБОФЛЕБИТОМ</b> .....	55
3.1. Фенотипические проявления недифференцированной дисплазии соединительной ткани и хронической венозной недостаточности у больных острым восходящим варикотромбофлебитом.....	55
3.2. Особенности клинического течения острого восходящего варикотромбофлебита у больных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани.....	62
3.3. Коагуляционный потенциал крови у больных варикотромбофлебитом с недифференцированной дисплазией соединительной ткани .....	66
<b>ГЛАВА 4. НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ВОСХОДЯЩИМ ВАРИКОТРОМБОФЛЕБИТОМ</b> .....	71

4.1.	Результаты ультразвукового дуплексного сканирования вен нижних конечностей у больных острым восходящим варикотромбофлебитом .....	71
4.2.	Анализ непосредственных результатов операции Троянова-Тренделенбурга .....	77
4.3.	Морфологические особенности большой подкожной вены у больных острым варикотромбофлебитом с недифференцированной дисплазией соединительной ткани ...	85
<b>ГЛАВА 5. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ВОСХОДЯЩИМ ВАРИКОТРОМБОФЛЕБИТОМ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ ТРОЯНОВА-ТРЕНДЕЛЕНБУРГА.....</b>		
5.1.	Анализ отдаленных результатов хирургического лечения больных острым восходящим варикотромбофлебитом после операции Троянова-Тренделенбурга.....	93
5.2.	Особенности флебэктомии у больных острым восходящим варикотромбофлебитом после операции Троянова-Тренделенбурга.....	102
5.3.	Прогнозирование рецидива острого варикотромбофлебита после операции Троянова-Тренделенбурга .....	108
	<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>	115
	<b>ВЫВОДЫ.....</b>	126
	<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	128
	<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....</b>	130
	<b>УКАЗАТЕЛЬ ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	131

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Острый варикотромбофлебит (ОВТФ) – частое осложнение варикозной болезни вен нижних конечностей (ВБВНК) – [1; 4; 35; 42; 156; 197; 205], может быть одной из причин тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) [2; 27; 43; 159; 221]. ОВТФ развивается у 30-60% больных ВБВНК [6; 32; 69; 77; 198]. У 95% больных процесс локализуется в большой подкожной вене (БПВ) [7; 8; 14; 27; 109; 216]. Тромботическое поражение обеих конечностей диагностируется у 5-10% пациентов [68; 120; 143; 147; 170; 198; 209].

Клиническое течение ОВТФ имеет два варианта развития [109; 118]. Первый из них – наиболее благоприятный, когда спонтанно или в результате проводимого лечения прогрессирование тромбообразования прекращается, уровень тромботического поражения БПВ не повышается, местные клинические проявления воспаления быстро купируются, начинается процесс организации тромба с последующей реканализацией [63; 109; 120]. При таком клиническом течении ОВТФ лечение проводится консервативными методами [4; 36; 50; 74]. Однако возможен и другой, крайне неблагоприятный и опасный вариант клинического течения ОВТФ, когда отмечается восходящий характер тромботического поражения БПВ [79; 225], формируется флотация тромботических масс в ее просвете, тромб распространяется до остиального клапана и даже переходит на глубокую венозную систему конечности, возникает реальная угроза тромбоэмболии легочной артерии [4; 36; 50; 127]. При подобном сценарии клинического течения острый варикотромбофлебит становится ургентным заболеванием, относится к разделу неотложной хирургии [131; 174]. Распространенность тромбоза глубоких вен (ТГВ) на фоне тромбоза поверхностных вен (ТПВ) составляет 10-40% [27; 35; 65; 81; 132; 153]. У 57,6% больных поражение глубоких вен обусловлено распространением тромбов по перфорантным венам голени [118; 132; 148; 153]. Реальная угроза развития ТЭЛА выявляется более чем у 35% больных ОВТФ [65; 85; 140; 170; 174; 209; 221]. Частота клинических проявлений ТЭЛА у больных ОВТФ может

достигать 13% [11; 32; 36; 85; 118; 148]. Распространенность бессимптомной ТЭЛА, выявленной с помощью сцинтиграфии легких, достигает 49% [65; 66; 81; 131; 143; 178; 205]. За последние 5 лет отмечается значительное, более чем в 2 раза, увеличение числа пациентов с острым восходящим варикотромбофлебитом [36].

Согласно Российским клиническим рекомендациям при восходящих формах ОВТФ большой подкожной вены показана кроссэктомия (операция Троянова-Тренделенбурга) – высокая перевязка БПВ у устья с обязательным лигированием всех приустьевых притоков и иссечением ствола большой подкожной вены в пределах операционной раны [78]. Анализ современной литературы не позволяет говорить, что кроссэктомия при варикотромбофлебите является надежным методом профилактики тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии [118; 152]. Имеющиеся в мировой литературе сведения позволяют говорить, как минимум, о равной эффективности консервативной терапии с использованием антикоагулянтов и кроссэктомии у пациентов с варикотромбофлебитом в профилактике ТГВ и ТЭЛА [73; 118; 172; 198; 220]. Вместе с тем, говорить о доказанных преимуществах того или иного подхода на сегодняшний день оснований нет [9; 11; 63; 75].

После купирования острого воспаления рекомендуется выполнить второй этап хирургического лечения больного – флебэктомию, однако сроки выполнения флебэктомии варьируют в широких пределах [48; 49; 77]. Сложности при определении сроков и методов хирургического лечения больных острым восходящим варикотромбофлебитом БПВ обусловлены непрогнозируемостью его клинического течения. Более чем у 30% больных истинная распространенность тромбоза в проксимальном направлении существенно превышает клинически определяемые признаки варикотромбофлебита [76; 79; 109; 118]. Рецидив ОВТФ развивается более чем у 40% больных [2; 83; 109]. На сегодняшний день нет критериев, позволяющих прогнозировать восходящий характер клинического течения острого варикотромбофлебита, а также рецидив заболевания после операции Троянова-

Тренделенбурга, что ограничивает возможности дифференцированного подхода при определении показаний и сроков хирургического лечения [54].

С этих позиций привлекает внимание недифференцированная дисплазия соединительной ткани (НДСТ), поскольку более чем у 70% больных острый варикотромбофлебит развивается на фоне дисплазии [54]. Известно, что результаты хирургического лечения больных варикотромбофлебитом в значительной степени определяются индивидуальными особенностями патогенеза и клинического течения заболевания [37; 78]. Согласно современным представлениям НДСТ может оказывать существенное влияние на клиническое течение ассоциированных с ней заболеваний, включая ОВТФ [60; 106; 108; 121]. На сегодняшний день значение недифференцированной дисплазии соединительной ткани у больных острым восходящим варикотромбофлебитом изучено недостаточно.

### **Степень разработанности проблемы**

В настоящее время не ясно значение недифференцированной дисплазии соединительной ткани в патогенезе острого варикотромбофлебита. Нет исследований, в которых изучены особенности клинического течения острого восходящего варикотромбофлебита у больных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Не исследованы фенотипические признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани, позволяющие прогнозировать варианты клинического течения острого варикотромбофлебита, а также его рецидив. Не исследованы взаимосвязи клинических проявлений острого варикотромбофлебита и данных ультразвукового дуплексного сканирования вен нижних конечностей у больных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Не изучено влияние недифференцированной дисплазии соединительной ткани на ближайшие и отдаленные результаты лечения больных острым восходящим варикотромбофлебитом. Не ясно значение недифференцированной дисплазии соединительной ткани при

определении тактики хирургического лечения больных острым восходящим варикотромбофлебитом после операции Троянова-Тренделенбурга.

В целом, в настоящее время не исследована целесообразность и возможность дифференцированного подхода к выбору хирургической тактики у больных острым восходящим варикотромбофлебитом с учетом клинико-патогенетических вариантов его развития, обусловленных НДСТ для улучшения результатов лечения.

Поиск путей улучшения результатов хирургического лечения больных острым восходящим варикотромбофлебитом является актуальной задачей практического здравоохранения, имеет не только медицинское, но и социальное значение [2; 4; 27; 37; 159; 221].

**Цель исследования:** улучшение результатов лечения больных острым восходящим варикотромбофлебитом путем оптимизации хирургической тактики на основании анализа фенотипических признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

#### **Задачи исследования**

1. Проанализировать фенотипические признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани у больных с острым восходящим варикотромбофлебитом.
2. Исследовать особенности клинического течения острого восходящего варикотромбофлебита у больных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани.
3. Оценить значение недифференцированной дисплазии соединительной ткани в патогенезе острого восходящего варикотромбофлебита.
4. Изучить влияние недифференцированной дисплазии соединительной ткани на отдаленные результаты хирургического лечения больных острым восходящим варикотромбофлебитом.

5. Предложить метод прогнозирования рецидива острого варикотромбофлебита после операции Троянова-Тренделенбурга на основании анализа фенотипических признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

### **Научная новизна исследования**

Работа является комплексным исследованием, в котором изучено значение недифференцированной дисплазии соединительной ткани в патогенезе острого восходящего варикотромбофлебита, ее влияние на клиническое течение заболевания, а также результаты хирургического лечения.

Выявлены маркеры недифференцированной дисплазии соединительной ткани, позволяющие прогнозировать варианты клинического течения острого варикотромбофлебита и рецидив заболевания.

Впервые обоснована целесообразность оценки клинико-патогенетических вариантов развития острого варикотромбофлебита путем анализа фенотипических признаков, характеризующих недифференцированную дисплазию соединительной ткани, при прогнозировании клинического течения заболевания и его рецидива, определении сроков и методов хирургического лечения.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Выполненное исследование позволило расширить теоретические представления о значении недифференцированной дисплазии соединительной ткани в патогенезе острого варикотромбофлебита, влиянии на его клиническое течение, результаты хирургического лечения.

Практическая значимость работы заключается в улучшении результатов лечения больных острым восходящим варикотромбофлебитом путем дифференцированного подхода к определению показаний и сроков выполнения флебэктомии после операции Троянова-Тренделенбурга на основании анализа совокупности фенотипических признаков

недифференцированной дисплазии соединительной ткани, прогнозирования рецидива острого варикотромбофлебита.

Выявлены фенотипические признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани, позволяющие выделить группу больных с высоким риском несоответствия локализации клинических проявлений варикотромбофлебита и проксимальной границы тромба в просвете большой подкожной вены, для динамического ультразвукового дуплексного контроля и улучшения результатов лечения.

В практическое здравоохранение внедрена методика прогнозирования рецидива острого варикотромбофлебита на основании анализа совокупности фенотипических признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани для улучшения отдаленных результатов лечения больных острым варикотромбофлебитом после операции Троянова-Тренделенбурга.

Полученные данные о морфологических особенностях большой подкожной вены, а также изменениях реологических и коагуляционных свойств крови, включая функциональную активность тромбоцитов, у больных острым восходящим варикотромбофлебитом с недифференцированной дисплазией соединительной ткани позволили обозначить особенности диспансерного наблюдения для улучшения ближайших и отдаленных результатов хирургического лечения.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани оказывает негативное влияние на клиническое течение острого восходящего варикотромбофлебита, а также отдаленные результаты хирургического лечения, что обусловлено морфологическими особенностями большой подкожной вены, а также состоянием гемостаза.

2. При определении показаний и сроков для выполнения флебэктомии у больных острым восходящим варикотромбофлебитом после операции

Троянова-Тренделенбурга следует учитывать наличие недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

3. Анализ совокупности фенотипических признаков, характеризующих недифференцированную дисплазию соединительной ткани у больных острым восходящим варикотромбофлебитом, позволяет прогнозировать рецидив заболевания после операции Троянова-Тренделенбурга.

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты исследования внедрены в работу хирургических отделений №1 и №2 ГАУЗ «Энгельсская городская клиническая больница №1», отделения хирургии сосудов Областной Клинической больницы города Саратова.

Основные положения работы включены в курс лекций и семинаров для студентов кафедр общей хирургии, а также хирургии и онкологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России.

### **Степень достоверности результатов**

Обоснованность выводов и достоверность результатов проведенного диссертационного исследования обеспечена достаточным числом клинических наблюдений (132), формированием однородных по клиническим проявлениям групп больных, использованием современных лабораторных, морфологических и инструментальных методов исследования, корректностью проведенного анализа и интерпретацией результатов, статистической обработкой полученных данных на основе принципов доказательной медицины.

Полученные данные полностью согласуются с опубликованными ранее результатами исследований с аналогичными задачами.

### **Апробация результатов работы**

Основные положения и материалы диссертационного исследования доложены и обсуждены на XXI Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2015), XXXI Международной конференции ангиологов и

сосудистых хирургов «Избранные вопросы хирургии сосудов» (Москва, 2015), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы хирургии» (Пенза, 2015), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «I Всероссийский форум антикоагулянтной терапии (ФАКТ-2016)» (Москва, 2016), XI научно-практической конференции Ассоциации флебологов России (Новосибирск, 2016), научной конференции с международным участием «V-я Всероссийская неделя науки» (Саратов, 2016), XXXII Международной конференции ангиологов и сосудистых хирургов «Открытые и эндоваскулярные операции в сосудистой хирургии» (Калининград, 2016), XXXIII Международной конференции ангиологов и сосудистых хирургов «Тромботические осложнения в практике хирургов, кардиологов, онкологов, травматологов, урологов и акушеров-гинекологов – нерешенные вопросы» (Ростов-на-Дону, 2016), XXII Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2016), II Международном Форуме АнтиКоагулянтной Терапии (ФАКТ-2017) (Москва, 2017), Национальном хирургическом конгрессе, совместно с XX Юбилейным съездом РОЭХ (Москва, 2017), VI-й Всероссийской неделе науки с международным участием (Саратов, 2017), 28-й (XXXIII) Международной конференции ангиологов и сосудистых хирургов «Отдаленные результаты и инновации в сосудистой хирургии» (Сочи, 2017), Международной российско-белорусской конференции флебологов и сосудистых хирургов «Фундаментальные и прикладные аспекты флебологии» (Ростов-на-Дону, 2017), XXIII Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2017), 29-й (XXXIV) Международной конференции ангиологов и сосудистых хирургов «Перспективы развития сосудистой хирургии в стране и ее регионах» (Ярославль, 2018), XXIV Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2018), 30-й (XXXV) Международной конференции ангиологов и сосудистых хирургов «Внедрение высоких технологий в сосудистую хирургию и флебологию» (Санкт-Петербург, 2019).

### **Личный вклад автора**

Автором исследования проведен детальный анализ отечественной и зарубежной научной литературы по вопросам, представленным в диссертационном исследовании. Автором осуществлен набор и анализ клинического материала. Автор принимал непосредственное участие в клиническом обследовании, выявлении фенотипических признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани, а также хирургическом лечении больных, включенных в исследование. Забор материала для морфологических исследований проведен лично автором. Отдаленные результаты хирургического лечения больных собраны и проанализированы лично автором исследования, а также заполнены протоколы непосредственных и отдаленных результатов обследования и лечения больных. Статистическая обработка полученных результатов исследования, анализ и написание работы осуществлены лично автором.

### **Публикации**

Основные положения диссертационного исследования опубликованы в 39 научных работах (7 из них - в изданиях, входящих в перечень ВАК РФ).

Подана заявка на изобретение «Способ прогнозирования рецидива варикотромбофлебита» (№ 2019108472 от 23.03.2019 г.).

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 155 страницах, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, трех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, в котором приведено 227 источников, в том числе 121 на русском языке и 106 – на иностранном. Работа иллюстрирована 23 таблицами, 7 рисунками.

## ГЛАВА 1

# ОСТРЫЙ ВОСХОДЯЩИЙ ВАРИКОТРОМБОФЛЕБИТ

(Обзор литературы)

### 1.1. Современное состояние проблемы

Острый варикотромбофлебит (ОВТФ) – частое и опасное осложнение варикозной болезни вен нижних конечностей (ВБВНК) [4; 35; 42; 156; 170; 173; 197; 205], поскольку может быть причиной тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) [2; 11; 27; 43; 68; 70; 120; 131; 140; 159; 221]. ОВТФ развивается у 30-60% больных ВБВНК [6; 32; 69; 77; 198]. Частота развития ОВТФ определяется рядом факторов, одним из которых является возраст [156; 173; 175; 184]. ОВТФ ежегодно диагностируется у 0,3-0,6 на 1000 лиц до 30 лет и у 0,7-1,8 на 1000 пожилых пациентов [27; 35; 85; 184; 204]. У мужчин в возрасте до 30 лет ОВТФ развивается в 0,05 случаях на 1000 пациентов ежегодно [93; 147; 162; 178]. У женщин эти показатели значимо выше, что обусловлено существенным преобладанием женщин, страдающих ВБВНК [66; 69; 175; 196; 221]. До 30 лет жизни дебют ОВТФ выявляют у 0,31 на 1000 женщин, с возрастом частота выявления ОВТФ увеличивается до 2,2 на 1000 пациенток [4; 81; 118; 162; 216]. У 95% больных процесс локализуется в большой подкожной вене (БПВ) [7; 8; 14; 27; 216]. Тромботическое поражение обеих конечностей диагностируется у 5-10% пациентов [68; 120; 143; 147; 170; 198; 209].

ОВТФ – ургентное заболевание, относящееся к разделу неотложной хирургии [131; 174]. Распространенность тромбоза глубоких вен (ТГВ) на фоне тромбоза поверхностных вен (ТПВ) составляет 10-40% [27; 35; 65; 81; 132; 153]. У 57,6% больных поражение глубоких вен обусловлено распространением тромбов по перфорантным венам голени [118; 132; 148; 153]. Реальная угроза развития ТЭЛА выявляется более чем у 35% больных ОВТФ [65; 85; 140; 170; 174; 209; 221]. Частота клинических проявлений ТЭЛА у больных ОВТФ - 13% [11; 32; 36; 85; 118; 148]. Распространенность бессимптомной ТЭЛА,

выявленной с помощью сцинтиграфии легких, составляет 49% [65; 66; 81; 131; 143; 178; 205].

Несмотря на успехи, достигнутые флебологией в последние десятилетия, проблема лечения ТПВ далека от разрешения и чрезвычайно актуальна [6; 36; 81; 102; 148; 204]. Поиск путей улучшения результатов хирургического лечения больных варикозной болезнью вен нижних конечностей и варикотромбофлебитом является актуальной задачей практического здравоохранения, имеет не только медицинское, но и социальное значение [4; 70; 81; 148].

Термином «тромбофлебит» на протяжении нескольких десятилетий обозначают наиболее распространенную форму тромбофлебита, при которой тромб формируется в варикозно-расширенных поверхностных венах [147; 148; 175; 176].

Впервые термин «тромбофлебит» был предложен в 1939 г. А. Ochsner и М. Debaquey для обозначения тромботического процесса в подкожных венах, связанного с воспалительным процессом венных стенок [81; 102; 176; 187].

Термин «варикотромбофлебит» однозначно указывает на то, что тромбоз развивается в варикозно-трансформированных венах [35; 186; 196]. У подавляющего большинства больных варикотромбофлебит является осложнением варикозной болезни, значительно реже возникает при посттромбофлебитическом синдроме [36; 118; 187].

На протяжении многих лет считалось, что тромбоз поверхностных вен (ТПВ) является следствием первичного тромбообразования с последующим присоединением воспаления, поэтому данное заболевание называют тромбофлебитом. Образование тромбов в глубоких венах считалось вторичным на фоне флебита, соответственно тромбоз глубоких вен (ТГВ) называли флеботромбозом [36; 70; 102; 143; 176]. До недавнего времени «тромбофлебит» считали самостоятельным заболеванием, отличным от ТГВ «флеботромбоза», имеющим особые подходы к диагностике и лечению. Исследования последних лет показали, что ТПВ протекает по тем же закономерностям и таит в себе те

же угрозы, что и ТГВ. Доказано, что у пациентов с ТПВ частота выявления симультанного ТГВ составляет 6-40% [212; 220]. В исследовании «POST» было доказано, что ТПВ у 25% больных сопровождается ТГВ, причем у 4% больных при ТПВ развивается ТЭЛА. На протяжении трех месяцев более чем у 10,2% больных отмечался рецидив тромбоэмболических осложнений [152]. Результаты других эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что ТПВ у 6-44% больных сопровождается ТГВ, в 20-33% случаев служит причиной бессимптомной, а в 2-13% – симптомной ТЭЛА [78; 178].

Полученные результаты показали единую природу тромботического поражения поверхностных и глубоких вен, что определяет необходимость проведения антикоагулянтной терапии у больных с ТПВ по общим принципам для всех венозных тромбоэмболических осложнений [15; 78; 188].

Вопросы терминологии обсуждались на американском и европейском флебологических форумах (2015). В международных консенсусах вместо термина «тромбофлебит» в качестве синонима рекомендуется использовать термин «тромбоз поверхностных вен», подчеркивая тем самым общность патогенетических механизмов, возможных осложнений и лечебной тактики у больных с ТПВ и ТГВ [152].

Термины «флеботромбоз» и «тромбофлебит», указывающие, как считалось ранее, на первопричину заболевания, сегодня имеют историческое значение. Исследования последних лет показали отсутствие принципиальных отличий в патогенезе «тромбофлебита» и «флеботромбоза», поэтому целесообразно в соответствии с международными рекомендациями применять термин «тромбоз» с указанием локализации процесса [4; 36]. При тромбозе как поверхностных, так и глубоких вен на участке недавно сформированного тромба у подавляющего большинства больных отсутствуют признаки воспаления венозной стенки, а в дальнейшем асептическое воспаление неизбежно. Исключение составляют лишь крайне редкие случаи гнойного расплавления тромботических масс, которое может возникнуть как в поверхностной, так и в глубокой венозных системах. Флебит чаще всего носит

асептический характер, роль инфекции ограничивается вторичными изменениями гемокоагуляции. Случаи флебита без тромбоза представляют собой казуистику [36]. Вместе с тем большинство флебологов до сих пор пользуются термином «тромбофлебит, варикотромбофлебит» при поражении подкожных вен и «флеботромбоз» – при поражении глубоких вен, понимая условность подобного деления. Переход на объединенный диагноз – тромбоз поверхностных или глубоких вен в настоящее время представляется целесообразным [36]. Внедрение в клиническую практику единого диагноза для тромботического поражения поверхностных и глубоких вен имеет принципиальное значение, поскольку ломает многолетний стереотип легковесного отношения к тромбозу поверхностных вен [68; 118; 120; 159; 198]. [186; 197].

## **1.2. Этиология и патогенез тромбоза поверхностных вен**

Тромбоз и воспаление в поверхностных венах может быть как самостоятельным заболеванием [1; 152], так и осложнением какого-либо патологического процесса, сопровождающегося явлениями гиперкоагуляции [135]. Важно подчеркнуть, что явления тромбоза и воспаления венозной стенки при ТПВ у большинства больных идут параллельно и поддерживают друг друга. В связи с этим в патогенезе ТПВ сложно выделить иницирующий фактор [36; 118; 120; 223].

Тромбообразованию в системе поверхностных вен способствуют те же факторы, которые вызывают тромбоз глубокой венозной системы нижних конечностей: возраст старше 40 лет, наличие варикозно-расширенных вен, тяжелые расстройства сердечно-сосудистой системы, онкологические заболевания [135; 152], гиподинамия после тяжелых операций или перенесенного инсульта, ожирение, обезвоживание, различные виды инфекции [124], сепсис, беременность и роды, прием оральных контрацептивов, травма конечностей и оперативные вмешательства в зоне прохождения венозных стволов [15; 188; 199].

Одной из серьезных причин развития ТГВ являются хирургические вмешательства, при которых отмечаются нарушение сосудистой стенки и выброс большого количества тканевого фактора в кровоток [4; 22; 185].

Повышение свертывающего потенциала крови отмечается при применении ряда фармакологических препаратов, например, приеме оральных контрацептивов, что увеличивает риск развития венозного тромбоза в 5 раз [4; 78; 212].

Венозные тромбозы часто развиваются у больных со злокачественными новообразованиями. В 1865 году Armand Trousseau установил, что злокачественная опухоль способствует специфической предрасположенности крови больного к гиперкоагуляции даже при отсутствии воспалительных изменений. Онкологические заболевания повышают риск венозных тромбозов в 4–7 раз [208]. Риск ТГВ значительно возрастает при увеличении индекса массы тела [5]. Гиперкоагуляция возникает у пациентов с антифосфолипидным синдромом. Антитела к фосфолипидам выявляются у 3% пациентов, перенесших эпизод венозного тромбоза [167].

Большое значение в патогенезе венозного тромбоза имеют наследственные тромбофилии [185]. Данные о тромбофилии были впервые опубликованы в 1965 г. О. Эгеберг описал семью, в которой было выявлено снижение уровня антитромбина III в плазме крови. Дж. Гриффин выявил пациентов с дефицитом протеина С, который инактивирует факторы Va, VIIIa и активирует фибринолиз [167]. В 1984 г. Ч. Эсмон и П. Компо описали предрасположенность к тромбозам у пациентов с дефицитом протеина S, являющегося кофактором протеина С [157]. В 1993 г. Дальбек выявил неспособность крови пациента реагировать на активированный протеин С в результате генетического дефекта. В дальнейшем эта мутация получила название «болезнь фактора V Лейден» [149]. Наиболее часто встречаемыми наследственными факторами тромбофилии выступают мутация фактора V – «лейденовская мутация» (4-5%), дефицит протеина С (0,2-0,4%), дефицит протеина S (0,2%), дефицит антитромбина III (0,02%) [9]. Лейденовскую

мутацию (V фактор) выявляют у 22,4% пациентов с ТПВ, мутацию II фактора G20210A – у 8,4%. У больных ТПВ наряду с лейденовской и протромбиновой G20210A мутациями нередко выявляют дефициты антитромбина, кофактора гепарина 2, протеинов C и S, а также наличие волчаночного антикоагулянта, антител к кардиолипину и сниженную фибринолитическую активность крови [9]. Часто ТПВ развивается на фоне аутоиммунных заболеваний, таких как системная красная волчанка, васкулиты, болезни Бехчета и Бюргера. В частности, при болезни Бехчета ТПВ выявляется у 53,3% больных, а ТГВ - у 29,8% [77]. Острый ТПВ сопровождается изменениями в работе свертывающей и фибринолитической систем, имеющих связь с эндотелиальной дисфункцией [70].

Самой распространенной причиной ТПВ нижних конечностей является варикозная болезнь вен нижних конечностей (ВБВНК), приводящая к нарушению венозной гемодинамики и дистрофическим изменениям в стенках вен [185].

Варикозная трансформация вен, недостаточность их клапанного аппарата приводят к появлению турбулентного характера тока крови по измененным венам, а развивающиеся повреждения интимы венозного сосуда на фоне персистирующего воспалительного процесса создают условия для тромбообразования [135]. При ВБВНК присутствуют два фактора тромбообразования из классической триады Вирхова: замедление скорости кровотока и нарушение целостности сосудистой стенки. Третий фактор триады Вирхова – повышенная свертываемость крови – может приводить к развитию тромботического процесса как в поверхностных, так и в глубоких венах [223]. Гиперкоагуляционные состояния развиваются вследствие различных приобретенных и врожденных факторов [22; 36; 68; 70; 199; 223].

### **1.2.1. Значение дисплазии соединительной ткани в этиопатогенезе варикозной болезни и острого варикотромбофлебита**

Острый варикотромбофлебит является частым осложнением варикозной болезни, поэтому вопросы его этиологии и патогенеза целесообразно рассматривать неразрывно с этиопатогенезом варикозной болезни вен нижних конечностей [2; 35; 69; 70; 77].

ВБВНК выявляется у 20-25% трудоспособного населения развитых стран [41; 43; 68; 70; 77]. В России ВБВНК страдает более 35 миллионов человек [93; 111; 112]. В настоящее время отмечается рост числа заболевших. Ежегодный прирост новых случаев болезни достигает 2,6% у женщин и 1,9% у мужчин [69; 70; 192].

Декларируемые успехи современной флебологии часто не отражают действительность [41; 43; 68; 69; 112]. В настоящее время разработана большая группа методов лечения больных ВБВНК: катетерная склерооблитерация, эндовенозная лазерная коагуляция, криостриппинг, радиочастотная облитерация и т.д. Однако ни один из разработанных методов не повлиял на результаты лечения. Несмотря на то, что спектр методов лечения больных варикозной болезнью номинально широк, частота рецидивов заболевания не уменьшается, составляя от 15 до 70%. Хирургический метод, как и прежде, остается основным при лечении больных ВБВНК [68; 70; 111; 112]. Одной из основных причин рецидива варикозной болезни и острого варикотромбофлебита является прогрессирование заболевания, что обусловлено особенностями этиологии и патогенеза [92; 93; 107].

На протяжении прошедшего столетия выдвигались различные теории этиологии и патогенеза ВБВНК и ОВТФ, однако до настоящего времени не существует единого мнения [42; 69; 70; 197; 227]. Известно, что главной составляющей патогенеза ВБВНК является клапанная недостаточность в венах конечности [167] с развитием патологических горизонтальных и вертикальных рефлюксов венозной крови, что оказывает негативное влияние на регионарный кровоток, а также метаболизм и трофику тканей [3; 159]. В настоящее время

можно выделить несколько основных этиологических факторов, лежащих в основе развития варикозной болезни: 1) слабость сосудистой стенки; 2) дисфункция и повреждение венозного эндотелия; 3) повреждение венозных клапанов; 4) нарушение микроциркуляции [69; 70; 77; 186; 206].

Факторами риска развития ВБВНК традиционно считается возраст, женский пол, ожирение, беременность, прием гормональных препаратов, менопауза [137; 158].

На сегодняшний день считается, что в основе варикозного расширения вен лежит состояние самой венозной стенки, обусловленное генетическими особенностями человека [2; 165; 167; 185; 186; 202; 227], определяющими врожденную слабость системы соединительной ткани [12; 82; 94; 129; 155].

Теория врожденной слабости соединительной ткани основана на том, что ее функциональная несостоятельность обусловлена генетической предрасположенностью к нарушению эмбриогенеза в период дифференцировки мезенхимальных клеток и проявляющая себя в течение жизни варикозной трансформацией вен, различными врожденными деформациями скелета, плоскостопием, грыжами, варикоцеле, геморроем и т.д. [30; 31; 92; 107; 206; 227]. Этим можно объяснить прогрессирование варикозной болезни после хирургических и эндоваскулярных вмешательств, поскольку устраняются лишь патологические рефлюксы и зоны застоя венозной крови в пораженных сосудах, а физико-биологические параметры венозной стенки не изменяются [69; 77; 94; 137; 167; 206].

Впервые значение генетических факторов в этиологии и патогенезе ВБВНК было изучено в исследованиях М. Nauge и J. Gundersen (1969). При анализе информации о родителях, братьях и сестрах 250 пациентов с варикозной болезнью было установлено, что детерминация заболевания имеет мультифакторный характер [169].

В работе А. Cornu-Thenard и соавт. (1994) показано, что риск развития варикозной болезни составляет 90% для детей, у которых оба родителя

страдали ВБВНК, если болен один из родителей – 25% для мужчин и 62% для женщин, в случае, когда оба родителя здоровы – 20% [146].

Le Flem и соавт. (1999) определили в качестве возможного фактора риска развития венозного тромбоза точечную гетерозиготную мутацию G-33A в промоторном районе гена тромбомодулина, приводящего в отдаленные сроки к формированию хронической венозной недостаточности конечностей [182].

M. Pistorius (2003) обосновал гипотезу о генетической гетерогенности варикозной болезни, предположил возможность существования различных генотипических профилей при сходном фенотипе. В работе показано, что с аутосомно-доминантным типом наследования связаны тяжело протекающие формы хронической венозной недостаточности конечности [193].

P. Sansilvestri-Morel и соавт. (2003) выдвинули гипотезу о том, что слабость венозной стенки обусловлена нарастающим дисбалансом между различными типами коллагена. Гипотеза была основана на результатах сравнительного исследования коллагена в стенке здоровых подкожных вен и варикозно-измененных, а также в биоптатах соединительной ткани [142].

На сегодняшний день наследственный фактор риска ВБВНК и ОВТФ находит все большее подтверждение [87; 107; 136; 202]. В настоящее время обнаружен ряд полиморфизмов, которые имеют взаимосвязь с варикозной болезнью. Важная роль в процессе варикозной трансформации вен отводится определенным генным мутациям, которые являются безусловным фактором риска первичного варикоза [69; 125; 202]. Известно значение в развитии варикозной болезни отдельных гаплотипов [163].

Патогенез ВБВНК является комплексным и многофакторным [163; 171]. В основе механизма повреждения клапанов и венозной стенки при варикозной болезни лежит изменение так называемой силы сдвига, обусловленное тангенциальным напряжением венозной стенки с нарушением характера венозного кровотока [59; 69]. Вследствие венозного стаза на поверхности эндотелия формируются зоны с низкой или нулевой силой сдвига [161]. Спровоцировать появление воспаления могут изменение силы сдвига

тромбогенных фенотипов эндотелиоцитов, которые приобретают способность фиксировать на своей поверхности белковые молекулы и форменные элементы крови [125; 191].

В патогенезе варикозной трансформации вен существенная роль отводится активации лейкоцитов и их взаимодействию с эндотелиальными клетками [213]. Выявляется инфильтрация венозной стенки, створок клапанов моноцитами и макрофагами при варикозной трансформации вен. На участках венозной стенки формируются клеточные инфильтраты, эндотелиоциты продуцируют молекулы клеточной адгезии. Протеолитические ферменты, синтезируемые макрофагами, а также эндотелиоцитами, вызывают деградацию протеинов, нарушают основу внеклеточного матрикса стенки вены. К варикозной трансформации венозной стенки и деформации клапанов приводят воспалительные изменения, которые сопровождаются выработкой медиаторов воспаления, а также факторов роста [194].

В основе варикозной трансформации вен у больных ВБВНК лежат два процесса: хроническое воспаление и изменение венозного оттока. В патологический процесс вовлекаются все элементы венозной стенки [89]. Эндотелий страдает в первую очередь [130], поскольку непосредственно подвергается неблагоприятному воздействию патологических нарушений венозного оттока, что может завершиться полным повреждением эндотелиальной выстилки [69; 77]. В начале заболевания отмечается утолщение внутренней оболочки вен [70]. Отмечаются увеличение содержания эластических и коллагеновых волокон, миграция мышечных клеток в субэндотелий на фоне дистрофических изменений в субэндотелиальном слое по типу фибриноидного и мукоидного воспаления [69; 70]. Фиброз внутренней оболочки вен развивается на более поздних стадиях болезни [194]. Внутренняя мембрана становится рыхлой и разрушается, эластические волокна утолщаются [130]. Гипертрофия мышечных элементов отмечается в средней оболочке [89; 194; 214], что приводит к ее выраженному утолщению. Атрофия мышечных структур развивается по мере прогрессирования патологического процесса в

средней оболочке вены, что приводит к истончению венозной стенки. Нередко отмечается чередование участков гипертрофии и атрофии мышечных элементов венозной стенки [194]. На более поздних стадиях заболевания отмечается деструкция эластических волокон, часто выявляются лишь их фрагменты [130]. Подобные изменения эластических волокон происходят и в адвентиции вен [214]. В венозной стенке наблюдается смена сократительной роли мышечных клеток на синтетическую, фагоцитарную и пролиферативную, происходит структурная и функциональная перестройка гладкомышечных клеток [130; 194], что предопределяет варикозную трансформацию венозной стенки [20; 92; 108].

В настоящее время теория наследственной предрасположенности в этиопатогенезе варикозной болезни и острого варикотромбофлебита находит все большее подтверждение [71; 92; 108; 171]. Известно, что наследуется не фатальная неизбежность развития варикозной болезни, а лишь предрасположенность к ней. Заболевание может проявиться под влиянием определенных причин [12; 82; 155]. Подобное умозаключение подтверждается исследованиями развития варикозной болезни у этнических африканцев и африканцев, эмигрировавших из стран Западной Европы в США. Частота развития варикозной болезни у этнических африканцев не превышает 0,5% по сравнению с оседлыми соплеменниками, у эмигрантов имеет место прирост заболеваемости 10-20%. Полученные данные подтверждают значение факторов окружающей среды, а также особенностей образа жизни и питания в патогенезе варикозной болезни вен нижних конечностей [77].

По наследству передаются два фактора: нарушение соотношений коллагена и эластина в венозной стенке, что лежит в основе ее чрезмерного растяжения, приводящее к нарушению функции венозных клапанов и возникновению венозного рефлюкса, а также анатомическая неполноценность клапанов вен или их недостаточное количество [77; 82; 155; 171].

Как фактор риска развития варикозной болезни, наследственность выявлена по отцовской линии у 8% обследованных, по материнской линии – у 38%, по обоим родителям – у 6% обследованных [150].

Дисрегуляция синтеза коллагена имеет особое значение в патогенезе варикозной трансформации вен при ВБВНК [77; 163]. В венозной стенке установлены многогранные изменения содержания коллагена разных типов, что характеризует дезорганизацию коллагеновых волокон [103]. Коллагеновые волокна теряют свою нормальную структуру, утолщаются, становятся грубыми, могут также истончаться, приобретать уродливые формы, при этом количество коллагеновых волокон увеличивается [117; 203; 219].

В стенке неизмененной вены превалирует коллаген III типа, который обеспечивает прочность венозной стенки. В стенке вен у больных варикозной болезнью происходит значительное увеличение коллагена I типа. Вместе с тем, происходит угнетение синтеза коллагена III типа фибробластами и гладкомышечными клетками [103]. Отмечается снижение соотношения коллагена III типа к суммарному количеству коллагенов I, III и V типов, что ухудшает механические свойства стенки вены, создает условия для ее варикозной трансформации [13; 20; 24; 103].

У больных ВБВНК отмечается неравномерное распределение в венозной стенке эластических и коллагеновых волокон, а также неравномерное распределение и накопление гликозаминогликанов [106], что свидетельствует о запуске механизмов повреждения соединительной ткани и развитии дистрофических процессов, снижающих прочность соединительнотканного каркаса вены [19; 39; 54; 77; 183].

Патологические нарушения, возникающие в поверхностных венах при ВБВНК, характеризуются увеличением содержания коллагеновых волокон, уменьшением эластических волокон, прогрессивным нарастанием атрофии мышечных элементов, что приводит к изменению механических свойств поверхностных вен и их ремоделированию [39; 54; 92; 183]. Перестройка в клапанах вен происходит синхронно с изменениями в стенке вены [106], и

обусловлена снижением прочности соединительной ткани – дисплазией [20; 69; 70; 77].

Термин «дисплазия» предложили R. Beighton и соавт. (1988) для обозначения врожденной патологии соединительной ткани, проявляющейся снижением ее прочности. «Дисплазия» в переводе с греческого означает «отклонение в формировании» [38; 195].

Согласно современным рекомендациям дисплазия соединительной ткани (ДСТ) – это генетически детерминированное состояние, которое характеризуется дефектами волокнистых структур и основного вещества соединительной ткани, что приводит к нарушению формообразования органов и систем, всегда имеет прогрессивное течение [126; 183; 226], что определяет особенности ассоциированной патологии, а также влияние лекарственных средств [107]. Дисплазия соединительной ткани сопровождается пороки и аномалии развития органов [29; 34; 38; 90; 100].

В основе развития клинической картины ДСТ лежат мутации генов, которые кодируют синтез и пространственную организацию коллагена, отвечают за формирование многочисленных ферментов, принимающих участие во внутри- и внеклеточном созревании коллагена и процессах фибрилlogenеза, а также компонентов межклеточного матрикса [30; 38; 39; 95; 163; 177; 226]. Диспластические изменения соединительной ткани также могут быть обусловлены неполноценным питанием, стрессами, неблагоприятной экологической обстановкой [33; 60]. У большинства больных ДСТ имеет аутосомно-доминантный тип наследования [121; 126]. Значительно чаще дисплазия является результатом разнообразных неблагоприятных воздействий на плод в период его внутриутробного развития на фоне генетической предрасположенности к нарушению эмбриогенеза [29; 33; 40; 60].

В настоящее время дисплазию принято разделять на недифференцированную и дифференцированную [100; 181; 189; 219]. Дифференцированные дисплазии соединительной ткани (ДДСТ) – это заболевания с четкой клинической картиной, обусловленной определенным

типом наследования, известными генными дефектами [122; 126]. Яркие представители ДДСТ – это синдром Марфана [126; 189], синдром вялой кожи (Cutis laxa), несовершенный остеогенез, 10 типов синдрома Элерса-Данлоса [25; 29; 60; 134; 218].

Когда совокупность фенотипических признаков пациента не укладывается ни в одно из дифференцированных заболеваний, это считается недифференцированной дисплазией соединительной ткани (НДСТ) [134]. НДСТ проявляется полисистемной висцеральной патологией, различной степенью функционального и органического поражения многих органов и систем, она не связана с поражением определенного типа коллагена [25; 90].

Соединительная ткань – это комплекс мезенхимных производных, в состав которого входят клетки, коллагеновые волокна, гибкие волокна и ремоделирующие ферменты, обеспечивающие целостность тканей и органов, формирующих их строю, участвующих в трофическом обеспечении всего организма. Более 50% массы тела человека составляет соединительная ткань [13; 29; 44; 134; 225]. Уникальность структуры и функции соединительной ткани создает условия для развития огромного числа аномалий и заболеваний, вызванных хромосомными и генными дефектами, возникающими в результате внешних мутагенных воздействий во внутриутробном периоде [134]. Патология венозной системы является одним из характерных проявлений НДСТ [92; 121; 177]. НДСТ характеризуется фенотипическими проявлениями, которые могут быть использованы для прогнозирования развития патологии, ассоциированной с ней [16; 38; 86]. Клинико-морфологические проявления НДСТ необычайно разнообразны [106; 107]. Фенотипические признаки НДСТ выявляются у 97% больных варикозной болезнью [16; 38; 39; 96]. Оценка комплекса фенотипических признаков НДСТ у больных с варикозной болезнью позволяет заподозрить недостаточность клапанного аппарата глубоких вен [98]. У 4,8-12,9% больных варикозной болезнью выявляются малые аномалии сердца. Частота хронической венозной недостаточности конечности достигает 100%

при сочетании множественных аномально расположенных хорд с пролапсом митрального клапана [17; 37; 105; 113; 185].

Дисплазия может оказывать негативное влияние на течение различных заболеваний, что делает ее междисциплинарной проблемой [1; 17; 86; 185; 217]. Фоновую НДСТ и ассоциированную с ней патологию необходимо рассматривать как единый, качественно новый процесс, требующий особых подходов к диагностике, лечению и реабилитации пациентов [28; 37; 57; 62; 71; 86; 108; 118; 120; 172; 217].

НДСТ оказывает влияние на клиническое течение варикозной болезни и острого варикотромбофлебита, что открывает возможности для индивидуального подхода к определению хирургической тактики с учетом особенностей клинического течения заболевания [10; 16; 28; 62; 139].

На сегодняшний день существенно различаются диагностические критерии, а также методические подходы к лечению и реабилитации пациентов с НДСТ [18; 38; 60; 86]. Для полноценной диагностики ДСТ необходим комплекс исследований с использованием клинико-генеалогического метода, биохимического метода, а также методов молекулярно-генетической диагностики [38]. Однако пациентов с дисплазией видно невооруженным глазом. Изучение жалоб, анамнеза, а также исследование фенотипических признаков подтверждает диагноз дисплазии [13; 25; 57].

Отдельно взятые фенотипические признаки НДСТ не являются строго специфичными, нуждаются в клинической оценке, проведении соответствующей дифференциальной диагностики [18; 25; 60]. Фенотипические проявления дисплазии соединительной ткани следует оценивать с точки зрения формирования соответствующих клинико-функциональных синдромов [105; 112].

Наряду с оценкой фенотипических проявлений предложены биохимические диагностические коэффициенты выявления ДСТ, которые можно использовать для расчета прогноза течения диспластического процесса – как самостоятельного состояния, так и влияния нарушения обмена веществ на

течение ассоциированной патологии [38; 45; 164; 185]. Наиболее важными показателями при распаде коллагена в тканях являются гидроксипролины (ГОП) – свободный и пептидосвязанный. Предполагается, что клинические данные в совокупности с исследованием маркера НДСТ – оксипролина сыворотки крови, могут быть использованы в качестве прогностических критериев рецидива варикозной болезни [71].

Согласно Национальным рекомендациям по диагностике и лечению наследственных нарушений соединительной ткани (2018) первостепенное значение имеет фенотипическое обследование пациента, позволяющее с высокой вероятностью предположить тот или иной наследственный синдром [38].

В настоящее время у врачей имеется достаточно методов и средств для предотвращения прогрессирования НДСТ [2; 39; 40; 60; 95; 102; 121; 189]. Однако на сегодняшний день большинство больных с варикозной болезнью на фоне НДСТ не получают полноценных рекомендаций по формированию образа жизни, профилактике прогрессирования заболевания и лечению дисплазии в процессе диспансерного наблюдения [1; 23; 38; 71; 86].

Таким образом, ДСТ имеет большое значение в этиопатогенезе варикозной болезни и острого варикотромбофлебита [24; 38; 40; 86; 129]. При этом учение о ДСТ в значительной степени еще находится на стадии описания [39]. Данные о курации, лечении и реабилитации пациентов варикозной болезнью вен нижних конечностей и варикотромбофлебитом с НДСТ разрозненны, нет целостной системы взглядов по этому вопросу [1; 23; 38; 42; 67]. Разработка программы ранней диагностики полисистемных поражений у лиц с ДСТ, мер комплексной реабилитации и многоуровневой профилактики позволит улучшить результаты лечения больных варикозной болезнью, варикотромбофлебитом, сократить частоту инвалидизации и летальных исходов, будет способствовать увеличению продолжительности и улучшению качества жизни [38; 69; 77; 118; 120; 172].

### 1.3. Клинические проявления острого варикотромбофлебита

ОВТФ является самым распространенным острым заболеванием сосудов, с которым, в той или иной степени, встречается врач любой клинической специальности [2; 83; 124; 156; 221]. Клиническая картина ОВТФ зависит от объема поражения [133]. Ведущим клиническим синдромом является воспаление, которое проявляется гиперемией, инфильтрацией и отеком мягких тканей над пораженной веной [2; 124; 225]. У большинства больных отмечается выраженный болевой синдром [152]. Чем значительней зона тромбоза, тем более значительны болевые ощущения в конечности, что вынуждает пациента ограничить ее движение [225]. Часто отмечается повышение температуры тела до 38–39°C с ознобом [2; 83]. При локализации тромба в МПВ местные проявления выражены в меньшей степени, чем при поражении ствола БПВ, что обусловлено особенностями анатомии [156]. Поверхностный листок собственной фасции голени, покрывающий вену, препятствует переходу воспалительного процесса на окружающие ткани [4; 32; 124].

Несмотря на яркую клиническую картину ТПВ у большинства больных, нельзя не согласиться с мнением профессора Швальба П.Г. (2010), утверждавшего, что сложности диагностики ОВТФ связаны с непрогнозируемостью его клинического течения [118]. В настоящее время отсутствуют критерии, позволяющие прогнозировать варианты клинического течения ТПВ с учетом индивидуальных особенностей патогенеза заболевания [28]. Более чем у 30% больных истинная граница тромба распространяется на 15-20 см выше клинически определяемых признаков тромбоза [6; 32; 81; 120]. Тромб в БПВ имеет тенденцию к росту. Скорость нарастания тромбоза может достигать 20 и более сантиметров в сутки. Распространение тромба на глубокие вены далеко не всегда определяется клинически. В настоящее время нет четких клинических критериев, фиксирующих момент перехода тромба на глубокие вены [79; 83; 225]. Для определения истинной проксимальной границы тромбоза необходимо применение инструментальных методов диагностики – ультразвукового сканирования вен [6; 63; 74; 113].

Клиническое течение ОВТФ имеет два варианта развития [109; 118]. Первый из них наиболее благоприятный, когда спонтанно или в результате проводимого лечения прогрессирование тромбообразования прекращается, уровень тромботического поражения БПВ не повышается, местные клинические проявления воспаления быстро купируются, начинается процесс организации тромба с последующей реканализацией [63; 109; 120]. Однако возможен и другой, крайне неблагоприятный и чрезвычайно опасный вариант клинического течения ОВТФ, когда отмечается восходящий характер тромботического поражения БПВ [1; 79; 225], формируется флотация тромботических масс в ее просвете, тромб распространяется до остиального клапана и даже переходит на глубокую венозную систему конечности, возникает реальная угроза тромбоэмболии легочной артерии [127]. Особенностью клинического течения ТПВ является его склонность к рецидиву, который возникает более чем у 40% больных [2; 83; 109]. Наличие НДСТ является фактором риска рецидива ОВТФ [113]. Распространение тромбоза до верхней трети бедра и выше имеет место у 33,3% больных ТПВ [36; 120]. Тромбоз БПВ более чем у 25% больных ТПВ имеет флотирующий характер. В процессе хирургического вмешательства приходится выполнять тромбэктомия из сафено-фemorального соустья – чрезвычайно опасную манипуляцию, сопряженную с риском ТЭЛА [36; 114; 120]. Эмбологенноопасная форма ТПВ наблюдается при локализации тромботического процесса не только на бедре, как это считали до недавнего времени, но и на всем протяжении БПВ [74; 225].

В целом главной опасностью клинического течения ОВТФ является угроза развития ТЭЛА, источником которой может быть флотирующий тромб из системы малой или большой подкожной вены, а также вторично возникший тромбоз глубоких вен нижних конечностей [75; 188; 222].

#### **1.4. Диагностика острого варикотромбофлебита**

Диагностика ОВТФ базируется на анализе данных анамнеза и клинических проявлений заболевания. Однако основная роль в диагностике и определении тактики лечения ОВТФ в настоящее время отводится ультразвуковому сканированию вен с цветовым картированием кровотока [180; 200; 221]. Исследование может проводиться в нескольких проекциях в динамике, что значительно повышает его диагностическую ценность [3; 63; 74; 88]. Вместе с тем, вряд ли следует идеализировать дуплексное сканирование вен, относить ультразвуковые методики в некоему «золотому стандарту» диагностики ТПВ, поскольку, несмотря на высокую чувствительность 63% и специфичность 88%, ультразвуковая диагностика далека от идеала и имеет существенные субъективные ограничения, зависящие от квалификации специалиста [7; 63; 70; 109]. В настоящее время не разработаны однозначные эхографические характеристики венозных тромбозов, четко не определены ультразвуковые критерии их эмбологенной опасности [58; 180]. Существуют различные мнения относительно надежности диагностики флотирующих тромбов, а также применимости данной терминологии к характеристике тромба, располагающегося в подкожных венах [133; 180; 221]. Не разработаны достоверные ультразвуковые критерии трансформации тромботических масс в динамике, и особенно флотирующих тромбов [63; 75; 109; 200]. На сегодняшний день нет критериев, позволяющих четко определить степень активности тромбообразования и, следовательно, определить опасность ТЭЛА и тактику лечения. Крайне сложно оценить характер течения ТПВ на основании дуплексного сканирования вен, поскольку при дуплексном сканировании вен «свежие» тромбы на стадии формирования попросту не визуализируются [3; 53; 70; 74; 109]. Во время проведения исследования в В-режиме используется методика периодической компрессии. При этом отмечается полное сжатие непораженной и отсутствие компрессии пораженной тромбом вены. Однако в случае присутствия «свежего», мягкого тромба в просвете вены проба с компрессией будет иметь ложноотрицательный характер. В этом случае

необходимо дополнительное использование режима цветового доплеровского картирования для определения наличия кровотока в исследуемой вене [88; 109; 180].

Сегодня известны лишь единичные исследования, посвященные ультразвуковому мониторингу проксимальной границы тромба, для своевременной диагностики их эмбологенной опасности [3; 7; 48; 53; 63]. Дуплексное сканирование вен целесообразно проводить в динамике, однако сроки ее проведения не определены [59; 200]. Обосновывается необходимость динамического ультразвукового исследования вен нижних конечностей при ТПВ через сутки, семь суток с момента поступления для контроля прогрессирования тромбообразования, независимо от клинических проявлений заболевания [58; 74]. По мнению авторов это позволяет своевременно выполнить операцию и предотвратить риск развития ТЭЛА [35]. В динамике рекомендуется исследовать не только поверхностные вены пораженной конечности, но также глубокие и перфорантные вены обеих конечностей [6; 7; 36; 48; 63; 109]. По мнению других исследователей, частоту проведения динамического ангиосканирования вен нижних конечностей следует проводить на основании индивидуальных критериев прогнозирования вариантов клинического течения ТПВ.

Сегодня очевидно, что ультразвуковое ангиосканирование вен занимает ведущие позиции в диагностике ОВТФ и определении тактики лечения [109; 120], однако, учитывая известные недостатки, методики дуплексного сканирования вен требуют дальнейшей научной разработки и совершенствования [70; 88; 109].

Стремительное развитие ультразвуковых методов диагностики венозного тромбоза существенно сузило показания для флебографических исследований. Необходимость флебографии возникает лишь в тех случаях, когда результаты дуплексного сканирования сомнительны. При этом следует подчеркнуть, что чувствительность и специфичность флебографического исследования сопоставимы с дуплексным сканированием вен [36; 48; 70; 120].

Роль лабораторной диагностики при ОВТФ невелика. Маркеры тромбообразования (D-димер, растворимые фибрин-мономерные комплексы, тромбин-антитромбиновый комплекс, фибринопептид А) не позволяют определить уровень ОВТФ и оценить вероятность ТЭЛА [133]. Данные показатели не являются специфичными, повышаются также при ряде инфекционных процессов, системных заболеваниях соединительной ткани, беременности и т.д. [75; 78].

Определением проксимальной границы тромба и эмбологенноопасных форм восходящего ОВТФ не решаются все проблемы, связанные с диагностикой и выбором тактики лечения [3]. Многообразие форм ОВТФ, безусловно, связано с многообразием форм ВБВНК, на фоне которой он развивается, являясь ее осложнением [58]. Прогнозирование вариантов клинического течения варикозной болезни и ТПВ, безусловно, является краеугольным камнем для определения тактики лечения [113]. В этой связи представляют интерес исследования ряда авторов, которые предлагают для прогнозирования клинического течения варикозной болезни и ОВТФ проводить анализ фенотипических признаков, характеризующих НДСТ [63; 864 113]. Показана возможность создания на основании анализа фенотипических признаков дисплазии экспертной системы для прогнозирования клинического течения варикозной болезни и ТПВ [86]. Особое значение для выбора тактики лечения больного ТПВ имеет ранняя диагностика процесса с помощью ультразвуковых методов, что сопряжено с нерешенными проблемами организации круглосуточной ультразвуковой службы в ряде стационаров и поликлиник [118]. Ранняя диагностика ТПВ особенно актуальна, так как эмбологенноопасные тромбы чаще образуются при отсутствии адекватного лечения именно в ранние сроки заболевания [4].

### **1.5. Выбор тактики лечения больного острым варикотромбофлебитом**

Для успешного лечения больного с ТПВ необходимо: 1) предотвратить

распространение тромбоза на глубокие вены; 2) купировать воспалительные явления в стенках вены и окружающих тканях; 3) исключить рецидив тромбоза варикозно-расширенных вен [75; 91; 96; 97; 110; 166].

При выборе тактики лечения пациента с ТПВ, прежде всего, учитывают восходящий характер тромбообразования с угрозой перехода тромбоза в глубокую венозную систему с развитием ТЭЛА [123], а также распространенность воспалительно-тромботических изменений в подкожных венах [55; 110; 115]. Наибольшую опасность представляет локализация тромба в сафено-фemorальном или сафено-попliteальном соустьях. В этих случаях прибегают к высокому лигированию магистральной вены. В остальных случаях используют системную антикоагулянтную и противовоспалительную терапию [6; 7; 68; 70; 75; 141; 190; 222].

На сегодняшний день нет единого мнения по вопросу выбора тактики лечения больного ТПВ [55; 70; 74; 115; 169]. Существует два принципиально отличающихся подхода к решению данной проблемы: консервативный и хирургический [2; 4; 49; 55; 74; 91; 115; 123; 151]. Сторонники первого подхода считают, что лечение больных ТПВ должно быть преимущественно консервативным с использованием антикоагулянтных, противовоспалительных и флеботропных средств [7; 75; 97; 99; 190]. Прибегать к хирургическому лечению рекомендуют только при распространении тромба до уровня сафено-фemorального или сафено-попliteального соустья [49; 75; 190]. Однако при определении объема консервативной терапии, а также критериев ее эффективности высказываются различные мнения [115]. Основные принципы лечения больных ТПВ являются общими как для консервативного, так и для оперативного лечения: воздействие на очаг воспаления, предупреждение перехода тромба на глубокие вены, профилактика рецидива ТПВ [74; 120; 198]. Консервативное лечение показано большинству больных с тромбозом БПВ ниже коленного сустава [8; 110; 141; 151; 190]. Эффективное и быстрое лечение ТПВ

определяет необходимость комплекса мероприятий, включающих компрессионную, системную и местную терапию, а также режим рациональной физической активности и локальную гипотермию. Компрессионная терапия с использованием бандажей, эластичных чулок 2 класса ускоряет кровоток в поверхностных и глубоких венах, тем самым препятствуя росту тромба [84; 216]. Кроме того, компрессия оказывает обезболивающее действие [32; 84]. При ТПВ адекватная компрессионная терапия препятствует реканализации и способствует фиброзной инволюции варикозной вены [4; 84]. Системная терапия подразумевает использование различных антикоагулянтных препаратов [8; 75; 141; 190; 207; 222]. У пациентов с ТПВ целесообразно применение нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). Их применение возможно как в виде инъекций и таблетированных форм, так и местно в виде различных мазей и гелей [81; 118]. Средняя длительность проведения противовоспалительной терапии у пациентов с ТПВ составляет 7-10 суток. Известно 5 рандомизированных клинических исследований (РКИ), в которых оценивалась эффективность НПВС при ТПВ. Показано, что НПВС в сравнении с плацебо достоверно снижают на 67% риск прогрессирования тромбоза и рецидива ТПВ, при этом применение НПВС не предупреждает развитие ТЭЛА [4]. В целях снижения проницаемости венозной стенки, увеличения ее эластичности и уменьшения отека у пациентов с ТПВ целесообразно применение венотоников. Наибольшей доказательной базой в настоящее время располагает микронизированный диосмин [4; 70; 77; 78; 222].

Ключевое значение в комплексе консервативной терапии имеет назначение антикоагулянтов [160; 166; 168; 190]. На сегодняшний день нет единого мнения, какие препараты и в какой дозировке для этого следует использовать [207]. Схема антикоагулянтной терапии у больных ТПВ однозначно не определена [138; 169]. Несмотря на то, что доказано патогенетическое единство ТПВ и ТГВ, рекомендуемая антикоагулянтная

терапия различается [78; 151; 222].

Низкомолекулярные гепарины (НМГ) прочно заняли нишу профилактики и лечения тромбозов в практике интенсивной терапии благодаря их общепризнанным преимуществам, к числу которых относятся: 1) удобство назначения; 2) отсутствие необходимости в лабораторном мониторинге в большинстве случаев; 3) относительная безопасность [44; 78; 151; 190; 207]. В РКИ доказано, что при ТПВ специфическая антикоагулянтная терапия НМГ как в профилактической, так и в лечебной дозировке эффективна [138; 168]. Вместе с тем, исследование не дает ответа о продолжительности антикоагулянтной терапии [190; 210].

В ряде РКИ показано, что назначение НМГ в профилактической и лечебной дозах сроком на 1 мес. у пациентов с ТПВ снижает риск развития ТГВ, а также ТЭЛА и рецидива ТПВ до 2,5% против 30% у больных из группы плацебо. При этом значимых различий эффективности между профилактическими и лечебными дозами НМГ зафиксировано не было [78]. В настоящее время для лечения ТПВ с позиции эффективности предотвращения ТГВ и ТЭЛА наибольшей доказательной базой обладает синтетический пентасахарид фондапаринукс [44; 97; 128; 160; 210].

Применение НМГ превратилось в повседневную рутину и часто остается за рамками размышлений клиницистов. Вместе с тем, эта группа препаратов не совсем однородна, эффективность НМГ не всегда очевидна, кроме того, появляются их «фармакологические конкуренты», которые могут применяться длительно для профилактики тромбозов без лабораторного контроля - так называемые новые оральные антикоагулянты [99; 160; 179; 222].

Проводятся исследования эффективности и безопасности применения ривароксабана у больных с ТПВ [46; 128; 154; 160]. Однако в настоящее время не рекомендуется применение новых оральных антикоагулянтов (дабигатран, ривароксабан) [166; 179; 210; 219; 224] у пациентов с ТПВ нижних конечностей ввиду отсутствия доказательств эффективности и безопасности

этих препаратов, подтвержденных клиническими испытаниями [56; 128; 154; 219; 224]. Согласно Российским клиническим рекомендациям по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений, антикоагулянтную терапию необходимо применять в лечении пациентов с тромбозом поверхностных вен нижних конечностей [78]. Препаратами выбора лечения таких пациентов являются фондапаринукс или низкомолекулярные гепарины, применяемые в профилактических или промежуточных дозах (50-75% от лечебной) [138]. Длительность применения может составлять до 1,5 мес. [44; 46; 78].

Применение антибактериальных препаратов у пациентов с ТПВ в настоящее время признано нецелесообразным, что связано с асептическим характером процесса [36; 120]. Антибиотики назначают в случаях наличия сопутствующей инфекции или при септическом ТПВ [78; 128].

Следует подчеркнуть, что консервативная терапия далеко не всегда останавливает процесс тромбообразования. Несмотря на антикоагулянтную терапию, у 14,3% пациентов тромбоз из сафено-фemorального соустья распространяется на бедренную вену [211]. После лечения антикоагулянтами частота рецидива ТПВ составляет от 7,5% до 20% [210].

### **1.5.1. Хирургическое лечение больных острым восходящим варикотромбофлебитом**

Согласно современным рекомендациям при восходящем тромбозе БПВ без тромботического поражения малой подкожной, глубоких и перфорантных вен конечности для предотвращения ТЭЛА достаточно выполнить операцию Троянова-Тренделенбурга [77; 78] с приустьевым лигированием коллатеральных вен, и чаще такую операцию называют кроссэктомией [55; 64; 73; 78]. В отдаленном периоде, после купирования острого воспаления рекомендуется произвести второй этап хирургического лечения больного – флебэктомию [4; 11; 50; 78; 215]. Воспаление поверхностной вены обычно

купируется через 2-6 недель. В настоящее время нет четких рекомендаций относительно сроков выполнения флебэктомии после операции Троянова-Тренделенбурга [70; 118]. Рецидив ТПВ в отдаленные сроки наблюдения развивается почти у 40% больных, что оказывает существенное влияние на тактику хирургического лечения [64; 68; 81]. Кроме того, после перенесенной кроссэктомии по поводу восходящего ТПВ далеко не у всех больных отмечается прогрессирование варикозной болезни [4; 11; 32; 69; 86]. У ряда пациентов операция Троянова-Тренделенбурга предотвращает прогрессирование ВБВНК и флебэктомия не требуется [28; 58]. Анализ литературы не позволяет говорить, что кроссэктомия при ТПВ является надежным методом профилактики ТГВ и ТЭЛА [118; 152]. Имеющиеся в мировой литературе сведения позволяют говорить, как минимум, о равной эффективности консервативной терапии с использованием антикоагулянтов и кроссэктомии у пациентов с ТПВ в профилактике ТГВ и ТЭЛА [73; 118; 172; 198; 220]. Вместе с тем, говорить о доказанных преимуществах того или иного подхода на сегодняшний день оснований нет [9; 11; 63; 75].

В настоящее время двухэтапное хирургическое лечение ТПВ рекомендуют использовать у больных старших возрастных групп [4; 14; 55; 72; 116]. Сложности при определении сроков для выполнения второго этапа лечения больных после операции Троянова-Тренделенбурга обусловлены отсутствием критериев, позволяющих прогнозировать варианты клинического течения варикозной болезни и ТПВ в отдаленные сроки наблюдения с учетом индивидуальных особенностей патогенеза и клинического течения заболевания [44; 86; 152; 199; 220]. В ряде работ показано влияние НДСТ на хирургическую тактику у больных с ТПВ после операции Троянова-Тренделенбурга [9; 116; 149].

При двухэтапной тактике хирургического лечения ТПВ сохраняется риск распространения тромботического процесса на глубокие вены через сафено-поплитеальное соустье, а также перфорантные вены с угрозой ТЭЛА

[11; 51; 52; 118; 152], что является основанием для рекомендации одноэтапного хирургического лечения – флебэктомии в условиях острого воспаления тканей конечности [55; 91; 97; 152]. Однако сторонники одноэтапного хирургического лечения больных ТПВ подчеркивают повышенные риски такого лечения, связанные с травматичностью и длительностью радикального хирургического вмешательства в условиях острого воспаления в тканях конечности у неподготовленного, недостаточно обследованного больного [2; 96]. Выполнять флебэктомию рекомендуется не позже 2 недель с момента манифестации воспалительного процесса [21; 74; 97]. В литературе есть сообщения о клинической эффективности пункционной минитромбэктомии из варикозных узлов подкожных вен [32; 74; 128]. Авторы показывают, что минифлебэктомия у больных с ТПВ дает косметический результат, не уступающий плановой флебэктомии [6; 21; 32; 119; 201]. Вместе с тем, очевидно, что хирургическое вмешательство в острую фазу ТПВ нежелательно, в связи с чем далеко не все хирурги разделяют целесообразность выполнения флебэктомии с условиях воспаленных тканей, отдают предпочтение разобщению сафено-фemorального или сафено-поплитеального соустья при распространении тромба в БПВ выше средней трети бедра, в малой подкожной вене - выше середины голени, проводят консервативную терапию с обязательным ультразвуковым контролем состояния тромба в динамике. После купирования острого воспаления оценивают показания для плановой флебэктомии [26; 74; 110; 111; 119; 201].

### **Заключение**

Острый варикотромбофлебит является частым и опасным осложнением варикозной болезни вен нижних конечностей. Несмотря на бурное развитие доказательной медицины, лечение больных с ОВТФ оказалось на обочине научного интереса мировой флебологической и хирургической общественности [4; 9; 14; 32; 212]. Подходы к тактике лечения больных с ТПВ

часто эмпирические, в значительной степени определяются традициями клиники, а также индивидуальными предпочтениями хирургов, что, безусловно, не может способствовать поиску правильного решения проблемы [75; 96; 118]. Ранняя диагностика, патогенетически обоснованное лечение и своевременная операция у больных ТПВ в настоящее время являются основой для предотвращения ТЭЛА [14; 49; 50; 77; 78; 101].

Дисплазия соединительной ткани оказывает влияние на этиопатогенез ОФТФ. В настоящее время индивидуальные особенности этиопатогенеза ОВТФ не учитываются при определении тактики лечения, поскольку отсутствуют критерии, позволяющие прогнозировать варианты клинического течения заболевания [36; 41; 69; 112]. Отсутствуют однозначные теоретические и тактические установки, прежде всего с позиции прогнозирования вариантов клинического течения ОВТФ, обусловленные влиянием дисплазии соединительной ткани [86; 113].

В настоящее время не ясно значение недифференцированной дисплазии соединительной ткани в патогенезе острого варикотромбофлебита. Нет исследований, в которых изучены особенности клинического течения острого восходящего варикотромбофлебита у больных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Не исследованы фенотипические признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани, позволяющие прогнозировать варианты клинического течения острого варикотромбофлебита, а также его рецидив. Не исследованы взаимосвязи клинических проявлений острого варикотромбофлебита и данных ультразвукового дуплексного сканирования вен нижних конечностей у больных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Не изучено влияние недифференцированной дисплазии соединительной ткани на ближайшие и отдаленные результаты лечения больных острым восходящим варикотромбофлебитом. Не ясно значение недифференцированной дисплазии соединительной ткани при определении тактики хирургического лечения

больных острым восходящим варикотромбофлебитом после операции Троянова-Тренделенбурга.

В целом, в настоящее время не исследована целесообразность и возможность дифференцированного подхода к выбору хирургической тактики у больных острым восходящим варикотромбофлебитом с учетом клинко-патогенетических вариантов его развития, обусловленных недифференцированной дисплазией соединительной ткани для улучшения результатов лечения.

Несмотря на успехи, достигнутые флебологией в последние десятилетия, проблема лечения ОВТФ еще далека от разрешения и чрезвычайно актуальна [6; 36; 81; 102; 148; 204]. Поиск путей улучшения результатов хирургического лечения больных варикозной болезнью вен нижних конечностей и варикотромбофлебитом является актуальной задачей практического здравоохранения, имеет не только медицинское, но и социальное значение [2; 4; 27; 37; 159; 221].

## ГЛАВА 2

### ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ, МЕТОДОВ ОБСЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ

В основу представленной работы положен анализ результатов обследования и хирургического лечения больных с острым восходящим варикотромбофлебитом большой подкожной вены в клинике госпитальной хирургии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор – профессор В.М. Попков) на базе отделения хирургии сосудов (заведующий – д.м.н. Ю.А. Буров) ГУЗ «Саратовская городская клиническая больница № 1 им. Ю.Я. Гордеева» (главный врач – профессор И.А. Салов) в период с 2002 по 2007 гг.

Выполнено проспективное, сравнительное исследование влияния недифференцированной дисплазии соединительной ткани на клиническое течение острого восходящего варикотромбофлебита большой подкожной вены, тактику хирургического лечения.

В качестве методологической и теоретической основы диссертационного исследования использовали труды отечественных и зарубежных ученых, посвященные лечению больных острым восходящим варикотромбофлебитом, а также клиническим проявлениям недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

Объектом исследования явились больные варикозной болезнью вен нижних конечностей, оперированные по поводу острого восходящего варикотромбофлебита. Предмет исследования: влияние недифференцированной дисплазии соединительной ткани на тактику, а также результаты хирургического лечения в ближайшие и отдаленные сроки наблюдения. В качестве базисного использовали комплексное обследование, включающее клинические, инструментальные, биохимические и морфологические методы.

Все этапы исследования проведены на основании принципов доказательной медицины. Полученные результаты обработаны общепризнанными методами описательной статистики с применением непараметрических критериев.

Дизайн исследования, анкетно-опросный материал и протокол проведения обследования пациентов были одобрены и утверждены на заседании локального Комитета по вопросам этики при ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России. У всех пациентов получено информированное согласие на участие в исследовании.

### **2.1. Общая характеристика больных**

В исследование включены 140 больных варикозной болезнью вен нижних конечностей, которые были оперированы в связи с развитием острого восходящего варикотромбофлебита большой подкожной вены. Выполнена операция Троянова–Тренделенбурга. Возраст больных от 35 до 49 лет (средний возраст –  $42,5 \pm 4,4$  года). Длительность варикозной болезни вен нижних конечностей от 4-х до 9-ти лет (в среднем  $7,4 \pm 2,1$  года). Левая нижняя конечность была поражена у 82 (58,6%) больных, правая – у 58 (41,4%).

Класс хронической венозной недостаточности нижних конечностей (ХВНК) определяли с использованием международной классификации хронических заболеваний вен, которая включает оценку клинических признаков, этиологии заболевания, анатомических проявлений, а также характер патофизиологических расстройств – Clinical, Etiologic, Anatomic, Pathophysiologic (CEAP) [78].

Критерии включения больных в исследование:

- женский пол;
- возраст от 35 до 49 лет (учитывали прогрессивность течения диспластических процессов до 35-летнего возраста [38]);
- наличие у больных варикозной болезни с клиническим классом ХВНК С2, С3;
- наличие патологического горизонтального венозного рефлюкса;

- отсутствие тромбоза глубоких вен;
- отсутствие тромбоза перфорантных вен;
- отсутствие тромбоза малой подкожной вены;
- отсутствие тромбофилии;
- уровень варикотромбофлебита большой подкожной вены не выше сафено-фemorального соустья без перехода на общую бедренную вену;
- подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования:

- операции на венах конечности в анамнезе;
- посттромбофлебитический синдром;
- хроническая артериальная недостаточность нижних конечностей;
- сердечно-сосудистая недостаточность;
- заболевания почек с нарушением функции;
- декомпенсированный сахарный диабет;
- заболевания щитовидной железы с изменением гормонального статуса;
- наличие клинических признаков лимфатического отека конечности;
- рожистое воспаление;
- флегмона стопы и голени;
- онкологические заболевания;
- беременность, кормление грудью;
- прием гормональных препаратов, нестероидных противовоспалительных средств, антикоагулянтов, диуретиков;
- аллергия на диосмин и антикоагулянты.

У всех больных, включенных в исследование, ОВТФ развивался внезапно, без какой-либо видимой причины. Длительность ОВТФ до момента поступления в стационар от 1 до 5 суток (в среднем –  $4,1 \pm 1,2$  суток). Большинство пациентов – 122 (87,1%) поступили в течение третьих суток с момента начала заболевания.

У всех оперированных больных были исследованы фенотипические признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Оценку

степени дисплазии производили интегральным методом (Смольнова Т.Ю., 2009). Выявление у одного пациента свыше четырех фенотипических признаков считали подтверждением наличия недифференцированной дисплазии соединительной ткани [90].

Больных разделили на две группы. Критерием включения 70 больных в основную группу было наличие НДСТ. В группу сравнения вошли 70 пациентов без НДСТ.

Таблица 1

## Сравнительная характеристика групп больных

Критерии сравнения	Основная группа (n=67)	Группа сравнения (n=65)	P
Возраст (годы) (M±m)	43,5±4,8	41,1±5,6	p>0,5
Длительность ВБВНК (годы) (M±m)	6,7±1,5	8,1±3,0	p>0,5
Длительность ОВТФ (сутки) (M±m)	3,9±1,4	4,3±1,8	p>0,5
Класс ХВНК С2 (СЕАР) (абс. число, %)	15 (22,4%)	17 (26,2%)	p>0,05
Класс ХВНК С3 (СЕАР) (абс. число, %)	52 (77,6%)	48 (73,8%)	p>0,05
ИБС (абс. число, %)	12 (17,9%)	9 (13,8%)	p>0,05
Гипертоническая болезнь (абс. число, %)	11 (16,4%)	8 (12,3%)	p>0,05
Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки (абс. число, %)	8 (11,9%)	7 (10,7%)	p>0,05
Сахарный диабет (абс. число, %)	10 (14,9%)	8 (12,3%)	p>0,05
Остеохондроз (абс. число, %)	15 (22,4%)	12 (18,5%)	p>0,05

Примечание: p – показатель достоверности различий показателей двух исследуемых групп.

Были изучены непосредственные и отдаленные результаты лечения на протяжении 3 лет после операции Троянова-Тренделенбурга. Осмотр и дуплексное сканирование вен обеих нижних конечностей производили через 3 месяца, 6, 12 и 36 месяцев.

Полностью завершили исследование 132 пациента (94,3%): 67 (95,7%) – основной группы и 65 (92,9%) – группы сравнения. За период наблюдения 8 (5,7%) больных выбыли из исследования в соответствии с критериями

исключения. Были исключены из статистической обработки 3 (4,3%) пациента основной группы и 5 (7,1%) – группы сравнения ( $p>0,05$ ).

У ряда больных были выявлены сопутствующие заболевания. В целом больные основной группы и группы сравнения сопоставимы по основным параметрам (таблица 1).

## 2.2. Методы клинического обследования

Клиническое обследование больных включало выяснение анамнестических и катамнестических данных, осмотр, оценку общего и локального статуса, исследование фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани, анализ медицинской документации.

Учитывали пол, возраст, длительность заболевания. Осмотр конечности проводили в вертикальном и горизонтальном положении. Оценивали клинические проявления хронической венозной недостаточности конечностей (ХВНК): 1) тяжесть в нижних конечностях; 2) телеангиэктазии; 3) утомляемость нижних конечностей; 4) варикозную трансформацию подкожных вен; 5) судороги в икроножных мышцах; 6) отеки нижних конечностей; 7) боли в области варикозных узлов; 8) пигментацию нижних конечностей.

Оценивали клинические признаки ОВТФ: 1) воспалительный инфильтрат; 2) гиперемию по ходу вены; 3) боль различной интенсивности; 4) локальную гиперемию; 5) ограничение движения конечности; 6) отек конечности; 7) температуру тела; 8) симптом Хоманса; 9) симптом Мозеса.

У всех больных были исследованы фенотипические признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани по методике Т.Ю. Смольновой (2009) [90], в соответствии с клиническими рекомендациями Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани (1-й пересмотр) (2018) [38]. Проводили антропометрические и соматоскопические исследования, оценивали преобладание длины грудной клетки над животом, продольных размеров над поперечными. Исследовали признаки астении:

преобладание длины конечностей над туловищем, преимущественный рост в длину. Путем измерения длины и диаметра конечности с помощью расчетных индексов оценивали долихостеномелию. Прогностически значимыми считали соотношение длины стопы к росту более 15%, соотношение длины кисти к росту более 11%, разность между величинами размаха рук и ростом более 7 см, соотношение верхнего сегмента тела к нижнему – 0,85 и менее. Долихостеномелию констатировали при наличии более двух прогностически значимых индексов. Исследовали признаки арахнодактилии с использованием диагностических тестов. Считали положительным «тест большого пальца» при условии, если большой палец укладывался поперек ладони и в этом положении выступал за ее ульнарный край, длина среднего пальца кисти 10 см и более. Если при обхвате запястья большой палец и мизинец соприкасались, «тест запястья» считали положительным. Для выявления гипермобильности суставов оценивали несколько движений: переразгибание в локтевых и коленных суставах, передний наклон туловища с касанием ладонями пола при прямых ногах, большой палец при сгибании запястья касается предплечья («тест запястья»), при разгибании запястья пальцы кисти устанавливаются параллельно предплечью.

Воронкообразную килевидную деформацию грудной клетки выявляли с помощью соматоскопии. Клинически оценивали О-образную и Х-образную деформацию нижних конечностей. Исследовали деформацию стоп с помощью антропометрии и соматоскопии, использовали расчетные индексы. Выявляли продольное плоскостопие, «сандалевидную» первую межпальцевую щель.

Исследовали краниоцефальные проявления НДСТ. Выявляли долихоцефалию, оценивали форму черепа, искривление носовой перегородки. Клиническими методами с использованием пробы с отвесом выявляли вертеброгенные признаки дисплазии: прямую спину, сколиоз, гиперкифоз грудного отдела, гиперлордоз поясничного отдела. Оценивали состояние мышечной системы: осанку, атрофию мышц, диастаз прямых мышц живота, наличие грыжевых выпячиваний, тонус мышц и мышечную силу.

Выявляли косметические признаки дисплазии. Тест на повышенную растяжимость кожи считали положительным при ее безболезненном оттягивании на 2-3 см в области тыла кисти, лба, над наружными концами ключиц. Исследовали кожные признаки дисплазии: вялая кожа – снижение ее эластичности и упругости, тонкая кожа – видимая сосудистая сеть на груди, спине, конечностях, бледная кожа. При осмотре, а также с помощью проб «щипка», «жгута», «манжетки» определяли ангиэктазии и геморрагические проявления в виде экхимозов и петехий. Исследовали склонность к образованию келоидных рубцов или шрамов в виде «папиросной бумаги», выявляли участки блестящей, атрофированной кожи с характерными пигментными пятнами, гипертрихоз, сухую морщинистую кожу.

Исследовали фенотипические признаки дисплазии со стороны органов зрения: голубые склеры, миопия, астигматизм.

Сердечно-сосудистые проявления дисплазии соединительной ткани – лабильность частоты сердечных сокращений, нарушения сердечного ритма определяли клинически и по анамнестическим и катamnестическим данным.

Исследовали малые аномалии развития со стороны волос, зубов, ногтей, ушных раковин. Оценивали ломкость, тусклость волос и ногтей, лейконихии констатировали при появлении белых пятен или полосок между слоями ногтя. Оценивали алопецию, гипотрихоз. Обращали внимание на низкий рост волос на лбу и шее.

Исследовали микроаномалии: пародонтоз, кариес зубов, неправильный прикус, трема – наличие промежутка или нескольких промежутков между зубами при целом зубном ряде, микродентизм – малые размеры коронки зуба по сравнению со средним размером коронок той же группы зубов, олигодентию – неполное количество зубов. С стороны лица: экзофтальм, эндофтальм, эпикантус, искривление носовой перегородки, короткая уздечка языка, толстые губы. Со стороны ушных раковин: мягкие, легко сворачивающиеся в «трубочку» ушные раковины с отвисшей мочкой. Подтверждением наличия недифференцированной дисплазии соединительной ткани считали выявление у

одного пациента свыше четырех фенотипических признаков НДСТ (Смольнова Т.Ю., 2009) [90].

### **2.3. Методы инструментального обследования**

Применяли инструментальные методы диагностики: электрокардиографию, эхокардиографию, рентгенографию органов грудной клетки, эзофагогастродуоденоскопию, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза. Проводили ультразвуковую доплерографию и дуплексное сканирование большой подкожной вены (БПВ), малой подкожной вены (МПВ), глубоких вен (ГВ), перфорантных вен (ПВ).

Ультразвуковую доплерографию проводили с использованием аппарата Ultrasound Doppler – «Angiodin-PC» (Россия). Исследование производили в вертикальном положении. Для обследования бедренной и подкожных вен применяли датчики с частотой 4 МГц, для берцовых вен – с частотой 8 МГц. Исследовали спонтанный кровоток. Состоятельность клапанного аппарата подкожных, глубоких и перфорантных вен оценивали в условиях пробы Вальсальвы. Рефлюкс по стволу большой подкожной вены считали патологическим при его продолжительности более 0,5 сек. Рефлюкс по перфорантным венам считали патологическим при регистрации двунаправленного кровотока в вене диаметром от 2,5 мм и более.

Дуплексное сканирование вен выполняли с использованием диагностической системы «Hitachi – 5500» (Япония). Исследование производили в горизонтальном положении. Для исследования глубоких вен использовали электронные датчики конвексного типа с частотой 2,5-4 МГц. Поверхностные вены исследовали датчиком линейного типа с частотой 7,5-10 МГц. Обследовали обе конечности. Осуществляли визуализацию глубоких вен голени, подколенной, бедренных, наружной и общей подвздошных вен, большой и малой подкожных вен пораженной конечности, нижней полой вены. Вену визуализировали в поперечном и продольном сечении, оценивали спонтанный кровоток, эхопозитивные включения, ее диаметр, состояние стенки

и клапанного аппарата с регистрацией вертикального и горизонтального рефлюксов. Сафено-фemorальное соустье осматривали в нескольких проекциях, исследовали состояние приустьевых притоков. При проходимости сафено-фemorального соустья и приустьевых притоков обследовали подкожные вены на бедре для определения проксимальной и дистальной границы тромба. Оценивали диаметр и функциональное состояние перфорантных вен. Изучали сафено-поплитеальное соустье, контролировали ствол и притоки малой подкожной вены, а также перфорантные вены. Признаками венозного тромбоза считали: отсутствие кровотока по венозному стволу, наличие в просвете субстрата, невозможность сдавить вену до полного исчезновения ее просвета.

Признаками флотации тромба считали: отсутствие фиксации тромба к венозной стенке, наличие движения тромба в просвете вены, а также регистрация кровотока в поперечной проекции по всему периметру вены между стенкой сосуда и тромботическими массами. Исследовали протяженность и структуру свободной части тромба.

Исследование проводили перед операцией, перед выпиской, а также в отдаленные сроки наблюдения согласно дизайну исследования.

#### **2.4. Методы лабораторного и морфологического исследования**

Всем больным проводили комплекс лабораторных анализов в соответствии со стандартом [78]. Выполняли биохимический и клинический анализы крови, коагулограмму, общий анализ мочи, исследовали показатели, характеризующие функциональную активность тромбоцитов.

Исследовали кровь из кубитальной вены. Капиллярную вискозиметрию производили с помощью капиллярного гемовискозиметра ВК-4, определяли гематокрит центрифужным методом с использованием гематокритной центрифуги СМ-70. Концентрацию фибриногена определяли по Р.А. Рутберг, время свертывания крови по Lee, фибринолитическую активность цельной крови определяли по А.М. Котовщиковой и Б.И. Кузник, исследовали

активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ). Определяли международное нормализованное отношение (МНО) путем деления протромбинового времени больного на значение нормального протромбинового времени, далее результат возводили в степень, показатель которой равен международному индексу чувствительности тромбопластина, в соответствии с рекомендациями, указанными в паспорте набора. Число тромбоцитов определяли по методике Г.А. Одесской. Для исследования агрегационной и адгезивной активности тромбоцитов применяли анализатор «Cone and Plate(let) Analyzer» (Matis Medical Ltd., Израиль). Исследовали цельную кровь из кубитальной вены. Образцы крови в объеме 130 мкл помещали на дно полистиреновой ячейки и подвергали в течение 2 мин воздействию скорости сдвига  $200 \text{ с}^{-1}$ . Ячейку отмывали от крови фосфатным буфером (рН 7,4), адгезированные объекты обрабатывали красителем May-Grünwald и производили микроскопию «БИОЛАМ» П2-1 (ОАО «ЛОМО», Россия). Для анализа изображения использовали программы имидж-анализа (National Institute of Health, США). Регистрировали показатель, характеризующий адгезивную функцию – площадь покрытия ячейки адгезированными объектами (в % от общей площади ячейки) и показатель, характеризующий агрегационную способность тромбоцитов - средний размер адгезированных частиц (в  $\text{мкм}^2$ ). Полученные показатели функциональной активности тромбоцитов сравнивали с аналогичными показателями 20-ти доноров. Исследования проведены в центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России (заведующий лабораторией – профессор Г.Е. Бриль).

Проведены морфологические исследования 34 фрагментов большой подкожной вены, иссеченных во время операции Троянова-Тренделенбурга в зоне сафено-фemorального соустья. 20 исследований проведено у больных основной группы, 14 – у больных группы сравнения. Исследования проведены на кафедре патологической анатомии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России (заведующая кафедрой – профессор Г.Н.

Маслякова). Препараты фиксировали в нейтральном 10% растворе формалина в течение 14 дней, производили заливку в парафин, готовили гистологические препараты толщиной 5-7 мкм [54]. Депарафинированные гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван - Гизон, применяли реакцию с шифф-йодной кислотой (ШИК) – ШИК-метод, использовали окраску (оранжевый, красный, голубой) ОКГ в модификации Д.Д. Зербино и Л.Л. Лукаевич. Исследованы 136 микропрепаратов.

## **2.5. Методы хирургического лечения**

Показанием для выполнения операции Троянова-Тренделенбурга в соответствии с современными рекомендациями считали распространение тромба до остиального клапана, а также флотирующий характер тромба в просвете большой подкожной вены [77; 78].

Операцию Троянова-Тренделенбурга выполняли под местной анестезией доступом по паховой складке. Производили кроссэктомию - лигировали все приустьевые притоки, затем осуществляли разобщение сафено-фemorального соустья. Большую подкожную вену лигировали пристеночно к бедренной вене. Овальное окно не ушивали. Производили иссечение тромбированной вены в зоне оперативного доступа. Лигирование несостоятельных перфорантных вен на голени не производили.

После операции все больные получали низкомолекулярный гепарин на протяжении 7 суток в соответствии со стандартом. Проводили контроль АЧТВ два раза в сутки. Целевое значение АЧТВ удерживали в 1,5-2 раза выше нормальных показателей. На 5 сутки назначали антагонисты витамина К в дозировке до достижения терапевтических значений МНО (2,0-3,0) [77; 78]. В стационаре производили круглосуточную эластическую компрессию конечности. После выписки из стационара всем больным продолжали консервативную терапию: эластическое бинтование конечности в течение дня, лечебную физкультуру, применяли пероральное введение венотоников, содержащих 600 мг диосмина безводного очищенного, 1 раз в сутки на

протяжении 30 суток. На протяжении 4 недель после выписки больные получали антагонисты витамина К в дозировке до достижения терапевтических значений МНО (2,0-3,0) [78].

Показанием для срочной флебэктомии в отдаленные сроки наблюдения считали рецидив варикотромбофлебита с распространением тромботических масс на перфорантные вены голени. Показанием для флебэктомии в плановом порядке считали патологический рефлюкс крови в поверхностных венах и перфорантных венах [77; 78]. Флебэктомию выполняли в условиях спинномозговой анестезии. Ствол БПВ удаляли с помощью зонда.

При определении протяженности стриппинга БПВ учитывали уровень рефлюкса, выявленный предварительным ультразвуковым исследованием. БПВ удаляли только в пределах несостоятельности ее клапанного аппарата.

Из локальных доступов выполняли надфасциальное лигирование перфорантных вен с несостоятельным клапаным аппаратом по методике Коккетта. Производили удаление варикозно-трансформированных подкожных вен, устранение патологических венозных рефлюксов, а также косметического дефекта.

После операции рекомендовали использование эластической компрессии и лечебную физкультуру на протяжении 3 месяцев.

## **2.6. Методы статистической обработки**

Результаты исследований заносили в специально разработанные анкеты и электронные базы данных. Статистическую обработку производили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., USA). Перед проведением исследования был рассчитан необходимый объем числа наблюдений [2]. Применяли методы описательной статистики. Проверку нормальности распределения проводили с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Рассчитывали среднее арифметическое ( $M$ ), среднюю ошибку средней арифметической ( $m$ ), стандартное отклонение ( $\sigma$ ). Данные представлены в абсолютных числах, а также процентном соотношении.

Сравнение средних величин производили с помощью t-критерия Стьюдента, для сравнения относительных величин использовали двусторонний точный критерий Фишера (F), а также «Хи-квадрат». Для оценки силы связи между случайными величинами использовали коэффициент сопряженности Пирсона (C), а также коэффициент ранговой корреляции (r) Спирмена с учетом шкалы соответствия Чеддока. Для выявления фенотипических признаков, имеющих клиническое значение при прогнозировании рецидива варикотромбофлебита, были использованы методы многофакторного статистического анализа. При оценке чувствительности и специфичности фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани при прогнозировании рецидива варикотромбофлебита определяли чувствительность и специфичность каждого фенотипического признака из выявленной совокупности [54]. Чувствительность – это доля пациентов с рецидивом варикотромбофлебита в группе обследованных, у которых по результатам теста выявляется рецидив. Чувствительность – это мера вероятности того, что любой случай рецидива будет идентифицирован с помощью теста. Специфичность – это мера вероятности правильной идентификации пациентов, не имеющих рецидива, с помощью теста, доля тех пациентов, у которых тест отрицателен среди всех обследованных без рецидива. А – истинно положительные (пациенты с рецидивом, выявленные с помощью теста). В – ложно положительные (пациенты без рецидива, имеющие положительный результат теста). С – ложно отрицательные (пациенты с рецидивом, не выявленные с помощью теста). D – подлинно отрицательные (пациенты без рецидива, имеющие отрицательный результат теста). Чувствительность =  $A / (A+C)$ . Специфичность =  $D / (B+D)$ . Статистически значимыми считали различия при значениях  $p < 0,05$ .

### ГЛАВА 3

## **НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ ДИСПЛАЗИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ВОСХОДЯЩИМ ВАРИКОТРОМБОФЛЕБИТОМ**

Общность мезенхимального происхождения сосудов, кожи и ее производных, опорно-двигательного аппарата, лицевого черепа определяет их отклонения от морфогенетической нормы при наличии недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани имеет фенотипические проявления врожденной патологии соединительной ткани. По своей сути это предикторы функциональной и органической патологии, что делает возможным прогнозирование развития различных заболеваний, включая варикозную болезнь вен нижних конечностей и острый варикотромбофлебит.

### **3.1. Фенотипические проявления недифференцированной дисплазии соединительной ткани и хронической венозной недостаточности у больных острым восходящим варикотромбофлебитом**

В результате проведенных клинических исследований установлено, что отдельные фенотипические признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани определяются у всех обследованных больных острым восходящим варикотромбофлебитом. Следует подчеркнуть, что при обследовании больных был выявлен чрезвычайно широкий спектр фенотипических проявлений недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

Из 132 больных, завершивших исследование, недифференцированная дисплазия соединительной ткани была верифицирована у 67 (50,8%), составивших основную группу. У 65 (49,2%) больных недифференцированной дисплазии соединительной ткани не было.

Распространенность фенотипических  
признаков НДСТ у больных основной группы  
(n = 67)

Фенотипические признаки НДСТ	Количество больных основной группы с данным признаком НДСТ абс. число (%)
1. Кифоз	1) 28 (41,8)
2. Сколиоз	2) 32 (47,8)
3. Положительный «тест большого пальца»	3) 28 (41,8)
4. Положительный «тест запястья»	4) 30 (44,8)
5. Плоскостопие	5) 31 (46,3)
6. Бледность кожи	6) 32 (47,8)
7. Гиперрастяжимая кожа	7) 31 (46,3)
8. Легко возникающие гематомы	8) 28 (41,8)
9. Диастаз прямых мышц живота	9) 29 (43,3)
10. Миопия	10) 30 (44,8)
11. Геморрой	11) 28 (41,8)
12. Астенический тип конституции	12) 33 (49,2)
13. Неправильный прикус	13) 27 (40,3)
14. Синдром «прямой спины»	20 (29,8)
15. Отклонение индекса «кисть/рост»	17 ( 25,4)
16. Отклонение индекса «стопа/рост»	20 (29,9)
17. Отклонение индекса «размах рук/рост»	16 (23,9)
18. Деформация грудной клетки	14 (20,9)
19. Гипермобильность локтевых суставов	20 (28,4)
20. Гипермобильность коленных суставов	19 (29,1)
21. Вывихи в суставах	8 (11,9)
22. Вентральные грыжи	10 (14,9)
23. Расширение пупочного кольца	11 (16,4)
24. Атрофические стрии на коже	12 (17,9)
25. Астигматизм	9 (13,9)
26. Отслойка сетчатки	8 (11,9)
27. Сандалевидная щель	10 (14,9)
28. Второй палец стопы больше первого	11 (16,4)
29. «Мятые» уши	13 (19,4)
30. Готическое небо	12 (17,9)
31. Голубые склеры	9 (13,9)
32. Х-образное искривление конечностей	15 (22,4)
33. О-образное искривление конечностей	9 (11,4)
34. Различные формы аритмии	12 (17,9)
35. Нефроптоз	8 (11,9)
36. Пролапс митрального клапана	8 (11,9)

Первичный анализ совокупности фенотипических признаков у больных обеих групп показал, что фенотипические проявления НДСТ чрезвычайно разнообразны, их значение для прогнозирования клинического течения острого варикотромбофлебита неоднозначно. Для сокращения числа фенотипических признаков и возможности последующего анализа их взаимосвязи с клиническим течением ОВТФ у больных основной группы были выделены стигмы, которые выявляются более чем у 10% обследуемых больных. Из всего многообразия фенотипических признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани выделено 36 маркеров дисплазии (таблица 2).

В результате проведенного анализа была определена совокупность маркеров НДСТ, выявляемых более чем у 40% обследованных больных ОВТФ, исследованы их взаимосвязи с клиническими проявлениями ХВНК, а также клиническими проявлениями ОВТФ (таблица 2).

Как показали проведенные исследования, 13 проявлений НДСТ выявляются более чем у 40% больных основной группы: 1) кифоз; 2) сколиоз; 3) плоскостопие; 4) легко возникающие гематомы; 5) положительный «тест запястья»; 6) положительный «тест большого пальца»; 7) миопия; 8) гиперрастяжимость кожи; 9) диастаз прямых мышц живота; 10) бледность кожи; 11) геморрой; 12) астенический тип конституции; 13) неправильный прикус.

В результате проведенного анализа было установлено, что у 100% больных основной группы выявляется более 4 фенотипических признаков НДСТ в различной комбинации из 13, указанных выше. Полученные результаты исследования позволяют выделить 13 маркеров НДСТ, которые можно считать прогностическими критериями риска возникновения острого варикотромбофлебита у больных варикозной болезнью вен нижних конечностей, что требует особого отношения в процессе диспансеризации. Исследование маркеров НДСТ у больных ВБВНК позволяет выделить группу больных, имеющих высокий риск развития ОВТФ, что требует адекватного консервативного и своевременного хирургического лечения.

Было изучено распределение больных в исследуемых группах по классам ХВНК (таблица 3). Как следует из таблицы 3, распределение больных по классам хронической венозной недостаточности не различается в двух исследуемых группах.

Таблица 3

## Распределение больных двух исследуемых групп по классам ХВНК

Класс ХВНК (СЕАР)	Основная группа (n=67)		Группа сравнения (n=65)	
	Абс.	%	Абс.	%
СЕАР II	15	22,4	17	26,2
СЕАР III	52	77,6	48	73,8

Примечание: p – достоверность различий числа больных (%) в исследуемых группах при различных классах ХВНК;  $p > 0,05$ .

Таблица 4

## Клинические проявления ХВНК у больных двух исследуемых групп

Критерии сравнения	Основная группа (n=67)	Группа сравнения (n=65)	p
	абс. число (%)	абс. число (%)	
Отечность конечности	52 (77,6%)	48 (73,8%)	$p > 0,05$
Судороги в икрожных мышцах	17 (25,4%)	14 (21,5%)	$p > 0,05$
Утомляемость конечности	55 (82,0%)	50 (76,9%)	$p > 0,05$
Чувство тяжести в конечности	46 (68,7%)	44 (67,7%)	$p > 0,05$
Гиперпигментация	12 (17,9%)	10 (15,4%)	$p > 0,05$
Боли в области варикозных узлов вне зоны варикотромбофлебита	22 (32,8%)	18 (27,7%)	$p > 0,05$
Телеангиэктазии	34 (50,7%)	31 (47,7%)	$p > 0,05$

Примечание: p – достоверность различий числа больных (%) с соответствующими клиническими проявлениями в исследуемых группах.

Были исследованы клинические проявления хронической венозной недостаточности у больных двух исследуемых групп. Оценивали: тяжесть в нижних конечностях, наличие телеангиэктазий, утомляемость нижних конечностей, судороги в икрожных мышцах, отеки нижних конечностей,

боли в области варикозных узлов вне зоны варикотромбофлебита, пигментацию (таблица 4).

Как следует из таблицы 4, хроническая венозная недостаточность нижних конечностей у больных двух исследуемых групп характеризуется сопоставимыми клиническими проявлениями. Существенных различий клинических проявлений ХВНК у больных двух исследуемых групп выявлено не было.

Было исследовано число фенотипических признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани у больных основной группы с различным классом хронической венозной недостаточности конечности (таблица 5).

Таблица 5

Количество фенотипических признаков НДСТ  
у больных основной группы с различным классом ХВНК  
( $M \pm m$ )

Класс ХВНК (СЕАР)	Количество фенотипических признаков НДСТ
СЕАР II (n = 15)	7,57 ± 0,46
СЕАР III (n = 52)	11,56 ± 0,91

Примечание: p – достоверность различий количества фенотипических признаков НДСТ у больных с СЕАР II и СЕАР III классом ХВНК;  
 $p < 0,001$ .

Полученные результаты исследования свидетельствуют о том, что в группах больных с III классом ХВНК (СЕАР) у больных основной группы отмечается достоверное увеличение числа фенотипических признаков НДСТ по сравнению с больными со вторым классом ХВНК (СЕАР). Выявление большего числа фенотипических признаков у больных с третьим классом хронической венозной недостаточности позволяет предположить, что степень выраженности дисплазии соединительной ткани, проявляющаяся большим числом стигм, способствует прогрессированию хронической венозной недостаточности нижних конечностей у больных варикозной болезнью вен нижних конечностей.

Были проанализированы корреляционные взаимосвязи количества фенотипических признаков НДСТ у больных основной группы с количеством клинических проявлений ХВНК у больных с различными классами ХВНК (таблица 6).

Таблица 6

Корреляционные взаимосвязи количества фенотипических проявлений НДСТ и количества клинических симптомов ХВНК у больных основной группы  
( $M \pm m$ )

Класс ХВНК (СЕАР)	Количество клинических симптомов ХВНК	Количество фенотипических признаков НДСТ	Коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r)	p
СЕАР II (n = 15)	4,07 ± 0,18	7,57 ± 0,46	r = 0,68	p < 0,05
СЕАР III (n = 52)	6,41 ± 0,22	11,56 ± 0,91	r = 0,72	p < 0,05

Примечание: p\* – достоверность различий количества фенотипических признаков НДСТ и количества симптомов ХВНК у больных со II и III классом ХВНК (СЕАР); p\* < 0,001.

В результате проведенных исследований было выявлено достоверное увеличение числа клинических проявлений ХВНК при возрастании функционального класса хронической венозной недостаточности (СЕАР) (таблица 6). Как следует из таблицы 6, установлена также достоверная положительная корреляционная взаимосвязь между количеством фенотипических проявлений недифференцированной дисплазии соединительной ткани и числом клинических проявлений хронической венозной недостаточности конечностей. У больных основной группы со вторым функциональным классом хронической венозной недостаточности конечности (СЕАР) коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r) составил 0,68, что в соответствии со шкалой Чеддока свидетельствует о средней силе связи исследуемых показателей. У больных с третьим функциональным классом хронической венозной недостаточности конечности (СЕАР)

коэффициент ранговой корреляции Спирмена  $r = 0,72$ , что указывает на сильную положительную корреляционную статистически значимую связь исследуемых признаков (таблица 6).

В целом результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что у больных с большим числом клинических проявлений ХВНК выявляется большее число маркеров НДСТ, что отражает степень тяжести НДСТ. Более тяжелые формы НДСТ способствуют прогрессированию хронической венозной недостаточности конечности у больных варикозной болезнью.

Полученные результаты позволяют предположить, что анализ фенотипических признаков пациента позволяет определить критерии для прогнозирования вариантов клинического течения хронической венозной недостаточности, что позволит в процессе диспансерного наблюдения выявить группу больных, требующих детального обследования венозной гемодинамики и своевременного профилактического лечения, чтобы не допустить прогрессирование клинических проявлений хронической венозной недостаточности, предотвратить развитие тромботических осложнений.

## **Резюме**

Распространенность отдельных внешних фенотипических признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани у больных острым варикотромбофлебитом основной группы имеет чрезвычайно широкий диапазон, однако не имеет значения для прогнозирования вариантов клинического течения хронической венозной недостаточности конечностей и острого варикотромбофлебита.

Выявлено 13 маркеров НДСТ, которые диагностируются более чем у 40% больных ОВТФ с НДСТ: 1) кифоз; 2) сколиоз; 3) плоскостопие; 4) легко возникающие гематомы; 5) положительный «тест запястья»; 6) положительный «тест большого пальца»; 7) миопия; 8) гиперрастяжимость кожи; 9) диастаз прямых мышц живота; 10) бледность кожи; 11) геморрой; 12) астенический тип конституции; 13) неправильный прикус.

У всех больных основной группы выявляется, как минимум, 5 маркеров НДСТ в различных комбинациях из установленных 13, что позволяет рекомендовать использование данной совокупности фенотипических признаков дисплазии для выделения группы больных варикозной болезнью, имеющих риск тромботических осложнений, требующих адекватного консервативного и своевременного хирургического лечения.

Недифференцированная дисплазия соединительной ткани способствует прогрессированию хронической венозной недостаточности конечности у больных варикозной болезнью, что подтверждается достоверной положительной корреляционной взаимосвязью количества фенотипических проявлений дисплазии и числа клинических проявлений хронической венозной недостаточности.

### **3.2. Особенности клинического течения острого восходящего варикотромбофлебита у больных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани**

Проанализированы клинические проявления острого восходящего варикотромбофлебита у 132 пациентов (94,3%): 67 (95,7%) пациентов основной группы и 65 (92,9%) пациентов группы сравнения. 8 (5,7%) больных за период наблюдения выбыли из исследования в соответствии с критериями исключения: 3 (4,3%) пациентки основной группы и 5 (7,1%) больных группы сравнения ( $p > 0,05$ ). Возраст больных – 35-49 лет (средний возраст –  $42,5 \pm 4,4$  года). У всех больных острый восходящий варикотромбофлебит развился на фоне варикозной болезни вен нижних конечностей, имел восходящий характер. Длительность варикозной болезни составила 4-9 лет (в среднем  $7,4 \pm 2,1$  года).

Диагноз острого восходящего варикотромбофлебита был установлен на основании клинических данных, подтвержден данными ультразвукового дуплексного сканирования вен нижних конечностей.

Оценивали клинические признаки ОВТФ: 1) боль в проекции тромбированной вены; 2) воспалительный инфильтрат; 3) гиперемию по ходу

вены; 4) ограничение движений в конечности; 5) локальную гиперемию; 6) отек конечности; 7) симптом Хоманса; 8) симптом Мозеса; 9) аксиллярную температуру тела.

Анализ клинического течения острого восходящего варикотромбофлебита у больных двух исследуемых групп показал, что у всех больных данное осложнение варикозной болезни развивалось внезапно, без какой-либо видимой причины.

Общее самочувствие страдало незначительно, состояние оставалось удовлетворительным. Некоторые больные отмечали небольшую слабость, недомогание, пульс  $75,0 \pm 5,0$  уд./мин, температура тела у ряда больных повышалась до субфебрильного значения –  $37,3 \pm 0,1^{\circ}$  С.

Удовлетворительное самочувствие у большинства пациентов создавало у самого больного и у его родственников иллюзию относительного благополучия и возможности применения разнообразных методов самолечения, что приводило к поздней обращаемости для оказания квалифицированной медицинской помощи. Длительность ОВТФ до момента поступления в стационар составляла от 1 до 5 суток (в среднем –  $4,1 \pm 1,2$  суток). Большинство пациентов – 122 (92,4%) поступили в течение третьих суток с момента начала заболевания.

Фактически у всех больных, включенных в исследование, госпитализация была поздней, когда консервативная терапия уже не может предотвратить угрозу тромбоэмболии легочной артерии, требуется экстренное хирургическое вмешательство. Большинство больных, включенных в исследование, относились к своему заболеванию легковесно. Практически никто из обследованных пациенток не понимал, что существует реальная угроза тромбоэмболии легочной артерии и летального исхода. У ряда больных были трудности с получением согласия для выполнения операции Троянова-Тренделенбурга.

Местные проявления варикотромбофлебита локализовались у всех больных по медиальной поверхности голени и бедра в проекции большой

подкожной вены, характеризовались внезапным возникновением интенсивных болей по ходу тромбированной вены, ограничением движения конечности (рисунок 1).



**Рисунок 1**

Клинические проявления острого варикотромбофлебита

В области варикотромбофлебита отмечалась гиперемия, которая при прогрессировании заболевания становилось более распространенной (таблица 7). Как следует из таблицы 7, острый варикотромбофлебит у всех больных, включенных в исследование, проявлялся болью по ходу большой подкожной вены на голени и бедре, характеризовался появлением воспалительного инфильтрата по ходу пораженной вены. У большинства обследованных больных в зоне воспалительного инфильтрата наблюдалась локальная гиперемия. Более чем у 25,0% больных отмечалась незначительная отечность тканей конечности, в зоне воспаления. Симптомы тромбоза глубоких вен голени отсутствовали у всех обследованных больных (таблица 7).

У всех больных, включенных в исследование, острый варикотромбофлебит имел восходящий характер. Левая нижняя конечность

была поражена у 80 (60,6%) больных, правая – у 52 (39,4%). У 43 (32,6%) больных клинические проявления варикотромбофлебита возникли на голени в проекции большой подкожной вены, в течение 3-4-х дней распространились на бедро. У 89 (67,4%) пациенток клинические проявления возникли изначально в области коленного сустава, в течение 1-2-х суток распространились в проксимальном направлении. У большинства обследованных больных обеих групп отмечалось ограничение движения конечности из-за усиления боли в зоне воспалительного инфильтрата.

Таблица 7

Клинические проявления острого восходящего  
варикотромбофлебита у больных двух обследуемых групп

Клинические симптомы	Основная группа (n=67)		Группа сравнения (n=65)	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Боль в проекции тромбированной вены	67	100	65	100
Воспалительный инфильтрат по ходу вены	67	100	65	100
Ограничение движений конечности	48	71,6	46	70,8
Локальная гиперемия	59	88,1	54	83,1
Отек конечности	17	25,4	18	27,7
Симптом Мозеса	0	-	0	-
Симптом Хоманса	0	-	0	-
Субфебрильная аксиллярная температура тела	11	16,4	12	18,5

Примечание: р – достоверность различий относительных величин абсолютного числа клинических симптомов ОВТФ у больных двух исследуемых групп;  $p > 0,05$ .

В результате проведенных исследований установлено, что общие и локальные клинические проявления острого варикотромбофлебита у больных двух исследуемых групп существенно не различаются (таблица 7).

## Резюме

Общие и местные клинические проявления острого восходящего варикотромбофлебита у больных двух исследуемых групп существенно не отличаются.

### **3.3. Коагуляционный потенциал крови у больных варикотромбофлебитом с недифференцированной дисплазией соединительной ткани**

Был проведен анализ показателей, характеризующих реологические и коагуляционные свойства крови, а также функциональную активность тромбоцитов у больных двух исследуемых групп при поступлении в стационар (таблица 8). Как следует из таблицы 8, у больных основной группы наблюдается повышение показателей, характеризующих реологические и коагуляционные свойства крови. Гематокрит –  $54,90 \pm 0,11$  %, вязкость крови –  $5,62 \pm 0,04$  отн. ед., концентрация фибриногена в плазме крови –  $4,27 \pm 0,21$  г/л, что существенно превышает аналогичные показатели у доноров и у больных группы сравнения. Наряду с этим, у больных основной группы было выявлено снижение фибринолитической активности цельной крови (таблица 8), что соответствует результатам современных исследований с аналогичными задачами [29; 60; 62; 71].

При исследовании международного нормализованного отношения у больных двух исследуемых групп мы не выявили существенных различий. Показатели МНО у больных обеих исследуемых групп также существенно не отличались от контрольных показателей (таблица 8).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у больных острым варикотромбофлебитом с недифференцированной дисплазией соединительной ткани отмечается ухудшение вязкостных свойств крови, повышение ее коагуляционной активности на фоне снижения фибринолитического потенциала, что может быть одной из причин возникновения и прогрессирования тромботических осложнений.

Показатели, характеризующие реологические и коагуляционные свойства крови, у больных острым восходящим варикотромбофлебитом

Показатель	Стат. показатель	Доноры (n = 20)	Основная группа (n = 67)	Группа сравнения (n = 65)
Фибриноген плазмы крови (г/л)	M ± m p p <sub>1</sub>	3,56 0,07	4,27 0,21 < 0,001	3,72 0,06 > 0,05 < 0,01
Фибринолиз (%)	M ± m p p <sub>1</sub>	10,49 0,10	9,52 0,06 < 0,001	11,43 0,08 < 0,001 < 0,001
Вязкость крови (отн. ед.)	M ± m p p <sub>1</sub>	4,64 0,06	5,62 0,04 < 0,02	4,51 0,08 > 0,2 < 0,001
Гематокрит (%)	M ± m p p <sub>1</sub>	47,67 0,13	54,90 0,11 < 0,001	46,92 0,10 > 0,1 < 0,001
МНО	M ± m p p <sub>1</sub>	1,26 0,06	1,31 0,04 > 0,5	1,29 0,05 > 0,5 > 0,5

Примечание: p<sub>1</sub> – достоверность различий показателей больных двух исследуемых групп; p – достоверность различий показателей больных двух исследуемых групп по сравнению с показателями доноров.

Исследования функциональной активности тромбоцитов при низкой скорости сдвига (200 с<sup>-1</sup>), соответствующей гидродинамическим условиям венозного кровотока, позволили выявить определенные различия у больных двух исследуемых групп (таблица 9). В результате проведенных исследований было установлено, что общее число тромбоцитов у больных основной группы и группы сравнения существенно не отличается (таблицы 9).

Исследования площади покрытия ячейки адгезированными объектами – показателя, характеризующего адгезивную активность тромбоцитов, показали,

что у доноров она составляет  $8,5 \pm 0,7$  %, что существенно не отличается от аналогичного показателя у больных группы сравнения -  $8,6 \pm 0,5$  % ( $p > 0,5$ ) (таблица 9).

Таблица 9

Показатели, характеризующие функциональную активность тромбоцитов у больных двух исследуемых групп

Показатель	Стат. показатель	Доноры (n = 20)	Основная группа (n = 23)	Группа сравнения (n = 24)
Число тромбоцитов ( $\times 10^9/\text{л}$ )	M	275,1	265,9	257,8
	$\pm m$	17,1	10,6	11,2
	p		$> 0,5$	$> 0,5$
	$p_1$		$> 0,5$	$> 0,5$
Средний размер адгезированных объектов ( $\text{мкм}^2$ )	M	26,6	34,4	24,9
	$\pm m$	1,1	0,6	1,1
	p		$< 0,001$	$> 0,5$
	$p_1$			$< 0,001$
Площадь покрытия ячейки агрегатами и адгезированными тромбоцитами (% от общей площади ячейки)	M	8,5	11,1	8,6
	$\pm m$	0,7	0,2	0,5
	p		$< 0,001$	$> 0,5$
	$p_1$			$< 0,001$

Примечание:  $p_1$  – достоверность различий показателей больных двух исследуемых групп, p – достоверность различий показателей больных двух исследуемых групп по сравнению с показателями доноров.

У больных основной группы площадь покрытия ячейки адгезированными объектами от общей площади ячейки составила  $11,1 \pm 0,2$  %, что значительно выше контрольных значений, а также достоверно превышает величину данного показателя у больных группы сравнения ( $p < 0,001$ ), что свидетельствует о повышении адгезивной активности тромбоцитов у больных основной группы (таблица 9).

Средний размер адгезированных объектов в  $\text{мкм}^2$  (показатель, характеризующий агрегационную активность тромбоцитов) у больных основной группы составил  $34,4 \pm 0,6$  %, что существенно превышает аналогичный показатель у больных группы сравнения -  $24,9 \pm 1,1$  % ( $p < 0,001$ ), а

также достоверно выше контрольных значений -  $26,6 \pm 1,1$  % ( $p < 0,001$ ). Полученные результаты подтверждают повышение агрегационной активности тромбоцитов у больных острым варикотромбофлебитом с недифференцированной дисплазией соединительной ткани (таблица 9).

В результате проведенных исследований установлено, что у больных острым варикотромбофлебитом на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани имеют место повышение вязкостных свойств крови, а также коагуляционного потенциала, усиление адгезивной и агрегационной активности тромбоцитов на фоне снижения фибринолитической активности крови, что может быть причиной тромботических осложнений.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что больные острым варикотромбофлебитом нуждаются в диспансерном наблюдении для своевременного выявления и адекватной коррекции нарушений реологических и коагуляционных свойств крови, включая функциональную активность тромбоцитов.

### **Резюме**

У больных острым варикотромбофлебитом с недифференцированной дисплазией соединительной ткани выявляются повышение вязкости крови, гематокрита, увеличение концентрации фибриногена плазмы крови, повышение агрегационной и адгезивной активности тромбоцитов на фоне снижения фибринолитического потенциала крови, что может быть одной из причин тромботических осложнений.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что больные острым варикотромбофлебитом с недифференцированной дисплазией соединительной ткани нуждаются в своевременном контроле и адекватной коррекции нарушений гемостаза для предотвращения прогрессирования тромбообразования.

Полученные результаты указывают на повышение функциональной активности тромбоцитов, в связи с чем в процессе диспансеризации и

комплексного профилактического лечения больных острым варикотромбофлебитом с недифференцированной дисплазией соединительной ткани целесообразно использовать антиагреганты.

## ГЛАВА 4

### НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ВОСХОДЯЩИМ ВАРИКОТРОМБОФЛЕБИТОМ

Проблема выбора метода лечения больного острым восходящим варикотромбофлебитом связана с непрогнозируемостью его клинического течения, частым несоответствием проксимальной границы тромба уровню клинических проявлений варикотромбофлебита, потенциальной возможностью прогрессирования заболевания, распространением тромба на глубокие вены с возникновением угрозы тромбоэмболии легочной артерии.

На сегодняшний день в основе определения тактики лечения больного острым варикотромбофлебитом лежит ультразвуковой дуплексный контроль с топической диагностикой тромботического поражения вены, определением характера тромба для своевременного решения вопроса о необходимости хирургического вмешательства.

#### **4.1. Результаты ультразвукового дуплексного сканирования вен нижних конечностей у больных острым восходящим варикотромбофлебитом**

У всех больных, включенных в исследование, изучили состояние вен нижних конечностей путем визуального ультразвукового дуплексного сканирования венозной стенки в поперечном и продольном направлении. Оценивали спонтанный венозный кровоток, учитывали наличие внутривенных включений, измеряли диаметр вены, толщину ее воспаленной стенки, состояние паравазальной клетчатки на уровне проксимальной и дистальной частей тромба. Оценивали локализацию тромба, его распространенность. Контролировали проксимальную и дистальную границу тромба, его плотность и структуру. Особое внимание уделяли выявлению свободной флотирующей части тромба. Исследовали протяженность и структуру свободной части тромба.

В условиях пробы Вальсальвы исследовали функциональное состояние клапанов вен. Венозный рефлюкс по стволу большой подкожной вены считали патологическим при его продолжительности более 0,5 сек. Рефлюкс по перфорантным венам считали патологическим при регистрации двунаправленного кровотока в вене диаметром от 2,5 мм и более.

Ультразвуковое дуплексное сканирование вен обеих нижних конечностей производили при поступлении, а также в процессе динамического наблюдения. Эхографическими критериями, свидетельствующими о положительной динамике тромботического поражения вены, считали уменьшение объема тромба, уменьшение толщины воспаленной венозной стенки и паравазальной клетчатки, изменение структуры тромба, уменьшение его эхоплотности, появление ячеистости структуры. Основанием для повторного дуплексного сканирования вен конечности считали клинические проявления острого варикотромбофлебита, свидетельствующие о его восходящем характере. В настоящее время сроки ультразвукового контроля состояния тромба в большой подкожной вене точно не определены. Клинические проявления острого варикотромбофлебита часто не отражают уровень реальной проксимальной границы тромба. Необходимы дополнительные клинические критерии для выделения группы больных с высоким риском восходящего характера тромботического поражения большой подкожной вены для динамического ультразвукового контроля и своевременного решения вопроса о необходимости разобщения сафено-фemorального соустья.

Показания для операции Троянова-Тренделенбурга определяли путем ультразвукового исследования вен нижних конечностей. Операцию выполняли при выявлении риска миграции тромботических масс в глубокую венозную систему через сафено-фemorальное соустье с угрозой тромбоэмболии легочной артерии, а также при выявлении флотирующего характера тромба в просвете большой подкожной вены.

При ультразвуковом исследовании у всех обследованных больных в проекции гиперемии кожи и инфильтрации тканей конечности в просвете

большой подкожной вены лоцировались тромботические массы различной эхоплотности, отмечалось увеличение толщины стенки большой подкожной вены до  $3,1 \pm 0,2$  мм, инфильтрация паравазальной клетчатки.

Таблица 10

Результаты дуплексного сканирования вен нижних конечностей у больных обеих исследуемых групп

Критерии сравнения	Основная группа (n=67)	Группа сравнения (n=65)	p
Флотация тромба в БПВ (абс. число, %)	8 (11,9%)	9 (13,8%)	p>0,05
Тромбоз БПВ до остиального клапана (абс. число, %)	59 (88,1%)	56 (86,2%)	p>0,05
Диаметр БПВ в с/3 бедра (мм) (M±m)	8,7±0,6	9,0±0,8	p>0,5
Число ПВ с патологическим рефлюксом (M±m)	4,7±0,6	4,6±0,9	p>0,5
Диаметр ПВ с патологическим рефлюксом (мм) (M±m)	3,3±0,4	3,2±0,5	p>0,5
Несоответствие местных клинических проявлений ОВТФ проксимальной границе тромба (абс. число больных, %) (n=16)	27 (40,3%)	12 (18,5%)	p<0,001
Выявленное при поступлении в стационар несоответствие местных клинических проявлений ОВТФ проксимальной границе тромба (абс. число больных, %) (n=16)	7 (43,8%)	9 (56,3%)	p>0,05
Выявленное при повторном дуплексном сканировании вен несоответствие местных клинических проявлений ОВТФ проксимальной границе тромба (абс. число больных, %) (n=23)	20 (74,1%)	3 (25,0%)	p<0,001

Примечание: p – достоверность различий средних величин критериев сравнения и относительных величин абсолютного числа больных двух исследуемых групп.

У всех обследованных больных просвет большой подкожной вены был выполнен тромбом на различном уровне, у ряда больных имел флотирующий характер (таблица 10).

У 9 (13,8%) больных группы сравнения и у 8 (11,9%) - основной группы была выявлена флотация тромба в просвете большой подкожной вены на уровне средней трети бедра ( $p>0,05$ ). Флотирующая часть тромба длиной  $4,1\pm 0,9$  см имела неоднородную ячеистую структуру (таблица 10).

У 59 (88,1%) больных основной группы и 56 (86,2%) пациентов группы сравнения тромб в просвете большой подкожной вены распространялся до остиального клапана ( $p>0,05$ ) (таблица 10). Распространения тромба в бедренную вену, а также тромботического поражения малой подкожной, глубоких и перфорантных вен нижних конечностей выявлено не было.

Следует подчеркнуть, что у 8 больных основной группы с флотацией тромба в просвете большой подкожной вены было выявлено 6 признаков НДСТ в различной комбинации из 13, изложенных в предыдущем разделе работы: 1) кифоз; 2) сколиоз; 3) плоскостопие; 4) легко возникающие гематомы; 5) положительный «тест запястья»; 6) положительный «тест большого пальца»; 7) миопия; 8) гиперрастяжимость кожи; 9) диастаз прямых мышц живота; 10) бледность кожи; 11) геморрой; 12) астенический тип конституции; 13) неправильный прикус.

Считаем важным подчеркнуть, что из 59 больных основной группы, у которых тромб распространялся в большой подкожной вене до остиального клапана, у 53 (89,8%) (таблица 10) было также выявлено более 6 фенотипических признаков НДСТ из 13, представленных выше.

Полученные данные позволяют предположить, что выявление у больного острым варикотромбофлебитом 6 фенотипических признаков недифференцированной дисплазии в различной комбинации из 13, выявленных в предыдущем разделе работы, следует считать прогностическим признаком восходящего характера клинического течения острого варикотромбофлебита

большой подкожной вены с высокой вероятностью флотации тромба в ее просвете.

Как следует из таблицы 10, мы не выявили достоверных различий у больных двух исследуемых групп по диаметру большой подкожной вены, числу, а также диаметру перфорантных вен с патологическим рефлюксом.

Следует особо отметить, что у 27 (40,3%) больных основной группы, по данным дуплексного сканирования вен конечности, было установлено несоответствие локализации местных клинических проявлений острого варикотромбофлебита и уровня реальной проксимальной границы тромба в просвете большой подкожной вены. Несоответствие распространенности местных клинических проявлений острого варикотромбофлебита истинному уровню проксимальной границы тромба выявлено также у 12 (18,5%) больных группы сравнения, что достоверно меньше, чем у больных основной группы ( $p < 0,001$ ) (таблица 10). Тромб в проксимальном направлении распространялся в просвете большой подкожной вены на  $7,3 \pm 1,2$  см выше уровня местных клинических проявлений острого варикотромбофлебита, что создавало угрозу миграции тромботических масс через сафено-феморальное соустье в глубокую венозную систему конечности с развитием тромбоэмболии легочной артерии.

В целом несоответствие уровня клинических проявлений с реальной границей тромба было выявлено у 39 (29,5%) больных обеих групп. У 16 (12,1%) больных обеих групп реальная граница тромба в просвете большой подкожной вены была выявлена сразу при поступлении в процессе дуплексного сканирования по экстренным показаниям. В данной группе было 7 (43,8%) больных основной группы и 9 (56,3%) пациенток из группы сравнения ( $p > 0,05$ ) (таблица 10).

У 23 (59,0%) больных истинная проксимальная граница тромба была установлена лишь в процессе повторного ультразвукового дуплексного сканирования вен, через 4-8 часов после поступления в стационар. Подобная находка была неожиданной, поскольку ультразвуковое исследование выполнялось повторно на фоне клинической эффективности проводимого

лечения, регресса общих и местных клинических проявлений острого варикотромбофлебита. Из 23 больных с переходом клинического течения варикотромбофлебита в восходящий тип в группе сравнения оказалось 3 (25,0%) больных и 20 (74,1%) – в основной группе ( $p < 0,001$ ) (таблица 10). В целом, несоответствие уровня клинических проявлений и реальной границы тромба было выявлено у 27 (40,3%) больных основной группы: у 7 (43,8%) – сразу при поступлении в стационар, еще у 20 (74,1%) больных – в процессе динамического ультразвукового контроля.

До проведения повторного дуплексного сканирования вен конечности у всех больных с несоответствием клинических проявлений и реальной границы тромба не складывалось впечатление о необходимости экстренного разобщения сафено-фemorального соустья путем операции Троянова-Тренделенбурга.

При исследовании 20 больных основной группы с прогрессирующим клиническим течением острого варикотромбофлебита у 18 (90,0%) больных было выявлено более 6 фенотипических признаков НДСТ в различной комбинации из 13 стигм, представленных выше.

Полученные данные подтверждают предположение о том, что выделенные 13 стигм, представленные в предыдущем разделе работы, можно использовать для прогнозирования клинического течения острого варикотромбофлебита, высокой вероятности восходящего варианта клинического течения с флотацией тромба в просвете большой подкожной вены.

Полученные результаты исследования позволяют утверждать, что НДСТ способствует прогрессированию тромботического поражения вен конечности, что требует проведения динамического ультразвукового контроля. При выявлении у больного более 6 фенотипических признаков НДСТ из 13, указанных выше, динамический ультразвуковой контроль проксимальной границы тромба и перфорантных вен следует выполнять не реже, чем через 2 часа динамического наблюдения на фоне проведения консервативной терапии.

## **Резюме**

Клиническое течение острого варикотромбофлебита у больных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани отличается склонностью к прогрессированию тромботического поражения вен с флотацией тромба, а также несоответствием проксимальной границы тромба уровню местных проявлений варикотромбофлебита. В связи с этим, при определении плана обследования, а также тактики лечения больных варикотромбофлебитом следует учитывать наличие недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

Наличие недифференцированной дисплазии соединительной ткани является фактором, способствующим прогрессированию тромбообразования с флотацией тромба, а также фактором несоответствия проксимальной границы тромба местным клиническим проявлениям варикотромбофлебита.

Исследование фенотипических признаков НДСТ позволяет выделить группу больных, имеющих высокую вероятность несоответствия местных проявлений острого варикотромбофлебита и распространения проксимальной части тромба в просвете большой подкожной вены для динамического ультразвукового контроля состояния тромба и своевременного решения вопроса о необходимости выполнения операции Троянова-Тренделенбурга.

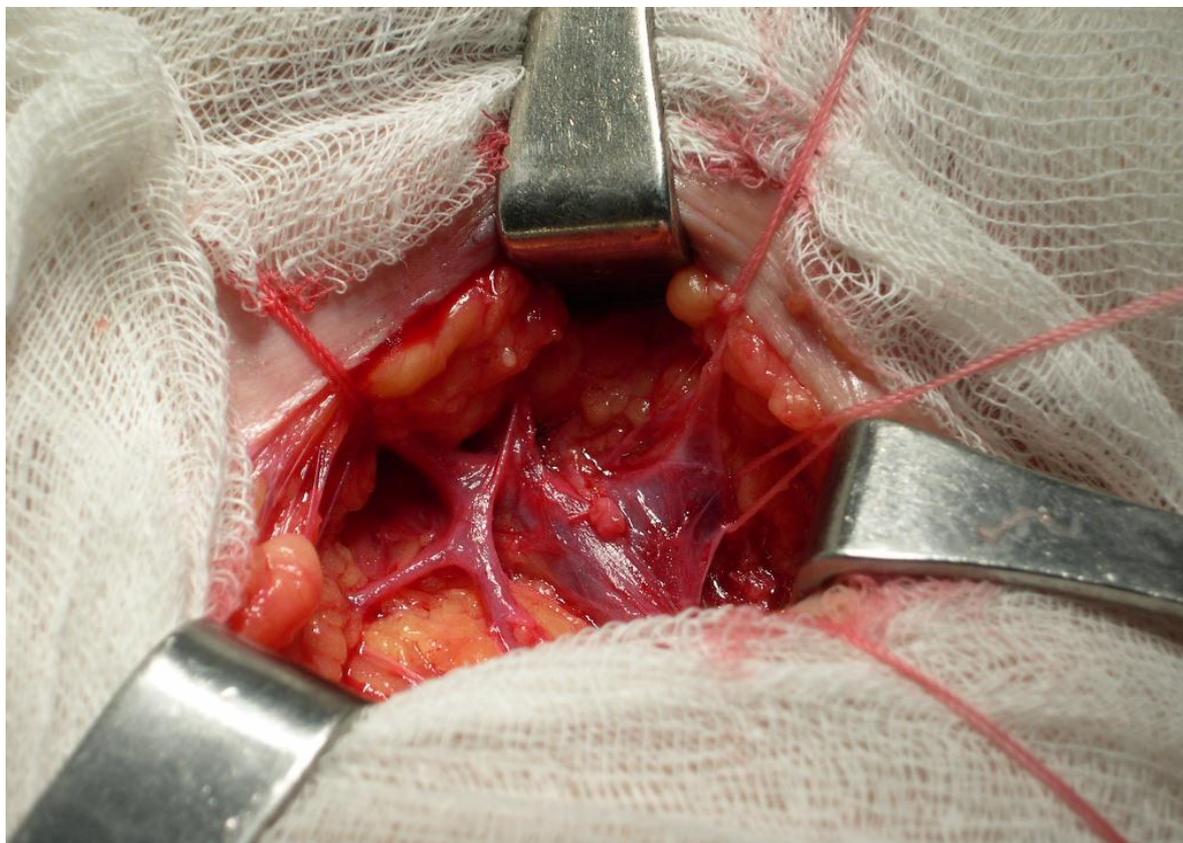
## **4.2. Анализ непосредственных результатов операции**

### **Троянова-Тренделенбурга**

В соответствии с современными клиническими рекомендациями по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (2015) показанием к операции Троянова-Тренделенбурга считается наличие флотирующего тромба в просвете большой подкожной вены, а также распространение тромба в просвете большой подкожной вены до уровня верхней трети бедра и выше [78] .

Операцию Троянова-Тренделенбурга выполняли под местной анестезией с использованием хирургического доступа ниже паховой складки. Производили

лигирование всех коллатеральных вен в зоне сафено-феморального соустья (кроссэктомия) (рисунок 2), пересечение и лигирование большой подкожной вены осуществляли в непосредственной близости к бедренной вене (рисунок 3).



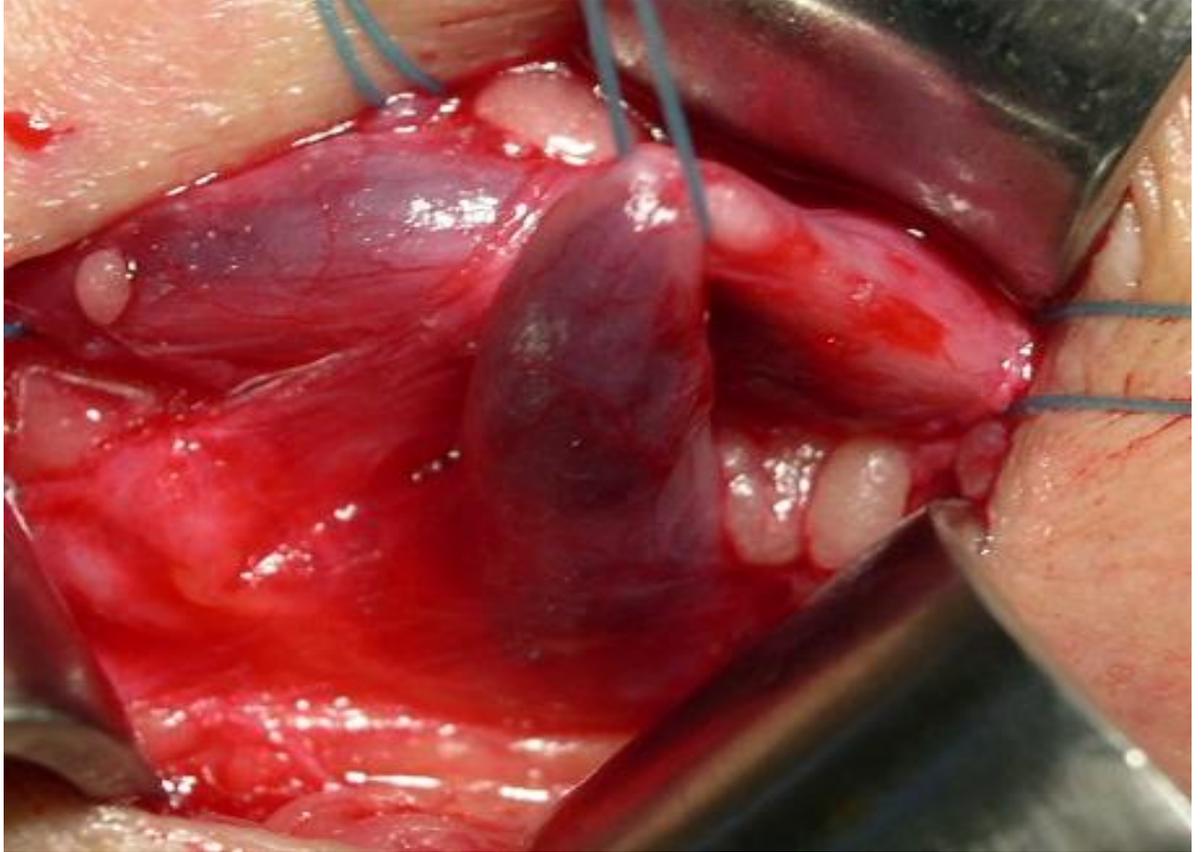
**Рисунок 2**  
Кроссэктомия

В зоне оперативного доступа иссекали тромбированные вены. Лигирование перфорантных вен не производили.

Показанием для выполнения операции Троянова-Тренделенбурга у 8 (11,9%) больных основной группы и у 9 (13,8%) – группы сравнения была флотация тромба в просвете большой подкожной вены на уровне средней трети бедра ( $p > 0,05$ ). У 59 (88,1%) больных основной группы и у 56 (86,2%) больных группы сравнения ( $p > 0,05$ ) операция Троянова-Тренделенбурга выполнялась в связи с распространением тромба БПВ до створок остиального клапана (таблица 11).

После операции все больные получали низкомолекулярный гепарин на протяжении 7 суток. Проводили контроль АЧТВ два раза в сутки. Целевое

значение АЧТВ удерживали в 1,5-2 раза выше нормальных показателей. На 5 сутки назначали антагонисты витамина К в дозировке до достижения терапевтических значений МНО (2,0-3,0) [78].



**Рисунок 3**  
Сафено-фemorальное соустье

Таблица 11

Показания для выполнения операции Троянова-Тренделенбурга

Показания	Основная группа (n=67)	Группа сравнения (n=65)	p
Флотация тромба в БПВ	8 (11,9%)	9 (13,8%)	p>0,05
Тромбоз БПВ до остимального клапана	59 (88,1%)	56 (86,2%)	p>0,05

Примечание: p – показатель достоверности различий показателей двух исследуемых групп.

На протяжении 7 суток в стационаре производили круглосуточную эластическую компрессию конечности. Эластическую компрессию конечности

считаем важнейшим компонентом комплексного лечения больного варикотромбофлебитом. В процессе стационарного лечения применяли эластичные бинты средней степени растяжимости. Бинтование конечности осуществляли в горизонтальном положении пациентки от пальцев стопы с непременным бинтованием пятки. Нижний тур бинта всегда перекрывал последующий на 1/3 его ширины. Бинтование конечности завершали всегда на 15-20 см выше клинических проявлений варикотромбофлебита. В стационаре эластическую компрессию производили круглосуточно. После выписки из стационара всем больным продолжали консервативную терапию: эластическое бинтование конечности в течение дня, лечебная физкультура, применяли перорально венотоники, содержащие 600 мг диосмина безводного очищенного, 1 раз в сутки на протяжении 30 суток. На протяжении 4 недель после выписки больные получали антагонисты витамина К в дозировке до достижения терапевтических значений МНО (2,0-3,0) в соответствии с современными рекомендациями [78].

При оценке непосредственных результатов лечения больных после операции Троянова-Тренделенбурга анализировали послеоперационные осложнения, динамику клинических проявлений острого варикотромбофлебита и клинических проявлений хронической венозной недостаточности нижних конечностей, а также продолжительность стационарного лечения.

Как следует из таблицы 12, наиболее частыми осложнениями операции Троянова-Тренделенбурга являются гематомы послеоперационной раны, а также формирование инфильтрата в зоне хирургического вмешательства. Были выявлены также пациенты с послеоперационными парестезиями, а также лимфореей и нагноением послеоперационной раны. У больных с инфекционными осложнениями потребовалось увеличение сроков стационарного пребывания для местного лечения раны и системной антибактериальной терапии.

Непосредственные результаты лечения больных после операции Троянова-Тренделенбурга

Критерии сравнения	Основная группа (n=67)	Группа сравнения (n=65)	Статистические показатели	p
Гематома послеоперационной раны (абс. число, %)	7 (10,4%)	3 (4,6%)	F = 0,324	>0,05
Парестезии (абс. число, %)	6 (8,9%)	2 (3,1%)	F = 0,274	>0,05
Лимфоррея (абс. число, %)	6 (8,9%)	1 (1,5%)	F = 0,115	>0,05
Инфильтрат послеоперационной раны (абс. число, %)	7 (10,4%)	3 (4,6%)	F = 0,324	>0,05
Нагноение послеоперационной раны (абс. число, %)	5 (7,4%)	1 (1,5%)	F = 0,206	>0,05
Средняя продолжительность госпитализации (койко-дни) (M±m)	9,3 ± 0,2	7,2 ± 0,2	t = 0,671	<0,001

Примечание: p – достоверность различий показателей больных двух исследуемых групп.

При анализе осложнений, связанных с хирургическим вмешательством, существенных различий у больных двух исследуемых групп выявлено не было. Несмотря на то, что число послеоперационных осложнений не имеет существенных различий у больных двух исследуемых групп, средняя продолжительность госпитализации у больных основной группы составила  $9,3 \pm 0,2$  койко-дня, что оказалось существенно дольше, чем у больных группы сравнения -  $7,2 \pm 0,2$  (t-критерий Стьюдента = 5,3;  $p < 0,05$ ) (таблица 12). Увеличение продолжительности стационарного лечения у больных основной группы было обусловлено необходимостью более продолжительного лечения нагноения послеоперационных ран.

Динамика клинических проявлений ОВТФ в процессе стационарного лечения у больных двух исследуемых групп

Клинические симптомы ОВТФ	Основная группа (n=67)		Группа сравнения (n=65)	
	При поступлении в стационар, абс. число (%)	После выписки из стационара, абс. число (%)	При поступлении в стационар, абс. число (%)	После выписки из стационара, абс. число (%)
Боль в проекции тромбированной вены	67 (100%)	21 (31,3%)	65 (100%)	15 (23,1%)
Инфильтрат по ходу тромбированной вены	67 (100%)	27 (40,1%)	65 (100%)	19 (29,2%)
Ограничение движений конечности	48 (71,6%)	15 (22,4%)	46 (70,8%)	11 (16,9%)
Локальная гиперемия	59 (88,1%)	9 (13,4%)	54 (83,1%)	7 (10,8%)
Отек конечности	17 (25,4%)	3 (4,5%)	18 (27,7%)	1 (1,5%)
Субфебрильная аксиллярная температура тела	11 (16,4%)	0	12 (18,5%)	0
Гиперпигментация кожных покровов в проекции тромбированных вен	0	11 (16,4%)	0	1* (1,5%)

Примечание: p – достоверность различий показателей двух исследуемых групп при выписке из стационара,  $p > 0,05$ ; \* $p < 0,001$ ;  $p_1$  – достоверность различий показателей до поступления в стационар и при выписке из стационара в каждой из исследуемых групп,  $p_1 < 0,001$ .

В результате анализа клинических проявлений ОВТФ после операции Троянова-Тренделенбурга установлено, что под влиянием комплексного лечения в условиях стационара клинические проявления ОВТФ регрессируют у

больных обеих исследуемых групп (таблица 13). Как следует из таблицы 13, у 11 (16,4%) больных основной группы в ходе стационарного лечения появилась гиперпигментация кожных покровов в проекции тромбированных вен на бедре, у больных группы сравнения гиперпигментация в проекции тромбированной вены на бедре была отмечена только у 1 (1,5%) пациентки ( $F=0,0043$ ;  $p<0,001$ ).

Таблица 14

Динамика клинических проявлений ХВНК под влиянием операции Троянова-Тренделенбурга

Клинические симптомы ХВНК	Основная группа (n=67)		Группа сравнения (n=65)	
	До начала ОВТФ, абс. число (%)	После выписки из стационара, абс. число (%)	До начала ОВТФ, абс. число (%)	После выписки из стационара, абс. число (%)
Отечность конечности	52 (77,6%)	21 (31,3%)	48 (73,8%)	15 (23,1%)
Судороги в икроножных мышцах	17 (25,4%)	16* (23,9%)	14 (21,5%)	10* (15,4%)
Утомляемость конечности	55 (82,0%)	13 (19,4%)	50 (76,9%)	7 (10,8%)
Чувство тяжести в конечности	46 (68,7%)	6 (8,9%)	44 (67,7%)	4 (6,2%)
Гиперпигментация	12 (17,9%)	23 (34,3)	10 (15,4%)	11* (16,9%)
Боли в области варикозных узлов вне зоны варикотромбофлебита	22 (32,8%)	11 (16,4%)	18 (27,7%)	6 (9,2%)
Телеангиэктазии	34 (50,7%)	32* (47,8%)	31 (47,7%)	29* (44,6%)

Примечание:  $p$  – достоверность различий показателей двух исследуемых групп при выписке из стационара,  $p > 0,05$ ;  $p_1$  – достоверность различий показателей до поступления в стационар и при выписке из стационара в каждой из исследуемых групп,  $p_1 < 0,001$ ; \*  $p_1 > 0,05$ .

Возникновение и прогрессирование гиперпигментации кожи в зоне тромбированных вен в проекции большой подкожной вены на бедре, по-

видимому, было обусловлено особенностями патогенеза острого варикотромбофлебита, а также морфологическими особенностями варикозно-трансформированных подкожных вен у больных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани.

Как следует из таблицы 14, клинические симптомы ХВНК нижних конечностей у больных двух исследуемых групп больных до начала острого варикотромбофлебита существенно не различаются.

Развитие тромбоза большой подкожной вены с последующей операцией Троянова-Тренделенбурга привело к ликвидации вертикального патологического венозного рефлюкса, что оказало положительное влияние на клинические симптомы хронической венозной недостаточности у больных обеих групп (таблица 14).

Как следует из таблицы 14, отечность конечности существенно уменьшилась при выписке у больных обеих групп. Не выявлено существенного влияния на спонтанное появление судорог в икроножных мышцах у больных обеих групп. У большинства обследованных больных исчезло чувство тяжести в конечности, значительно уменьшилась утомляемость конечности, уменьшились боли в области варикозных узлов вне зоны варикотромбофлебита. Существенного изменения выраженности телеангиэктазий мы не выявили.

В результате проведенных исследований установлено, что операция Троянова-Тренделенбурга оказывает положительное влияние на клиническое течение хронической венозной недостаточностей конечности у больных обеих исследуемых групп (таблица 14).

## **Резюме**

Операция Троянова-Тренделенбурга оказывает положительное влияние на клиническое течение хронической венозной недостаточности конечности у больных обеих групп.

Острый варикотромбофлебит у больных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани сопровождается появлением и прогрессированием гиперпигментации кожи в зоне тромбоза большой подкожной вены.

После операции Троянова-Тренделенбурга у больных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани потребовалось более продолжительное стационарное лечение для ликвидации инфекционных осложнений.

#### **4.3. Морфологические особенности большой подкожной вены у больных острым варикотромбофлебитом с недифференцированной дисплазией соединительной ткани**

Были проведены морфологические исследования 34 фрагментов большой подкожной вены, иссеченных во время операции Троянова-Тренделенбурга. Вены для исследования были иссечены у 20 больных основной группы, у 14 больных группы сравнения. Фрагменты большой подкожной вены иссекались в ходе выполнения операции Троянова-Тренделенбурга на протяжении всего хирургического доступа в зоне сафено-фemorального соустья. Длина иссеченных сегментов вен составила  $5,7 \pm 0,4$  см.

15 венозных сегментов были свободны от тромботических масс, из них 8 были иссечены у больных основной группы, 7 – у больных группы сравнения. 19 сегментов большой подкожной вены были заполнены тромботическими массами до остиального клапана, из них 12 были иссечены у больных основной группы, 7 – у больных группы сравнения.

При макроскопическом исследовании препаратов были выявлены выпячивания венозной стенки, на уровне которых определялось уплотнение сосудистой стенки и ее неравномерное утолщение. На разрезе вен с тромбом в просвете определялись тромботические массы красного цвета различной плотности. После активного удаления тромба была обнаружена тусклая интима сероватого цвета. Каких-либо морфологических изменений со стороны интимы

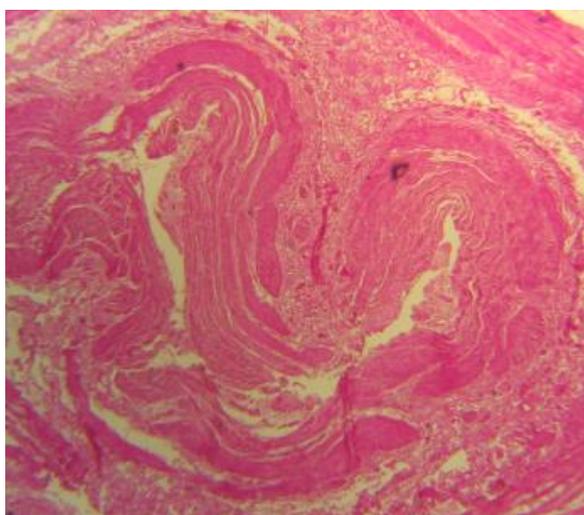
вены выявлено не было. При наличии выраженного перифлебита выявлялся значительный воспалительный отек паравазальной ткани. Отмечалось утолщение венозной стенки. В периваскулярных пространствах определялись мелкоочаговые кровоизлияния.

Следует отметить, что при исследовании вен, иссеченных у больных основной группы, внешне свободных от тромбов, были выявлены рыхлые пристеночные тромбы на створках венозных клапанов, включая синус и клапанный валик. Сопоставление выявленных морфологических особенностей патогенеза острого варикотромбофлебита у больных с недифференцированной дисплазией с данными дооперационного ультразвукового дуплексного сканирования показало, что у всех пациентов данной группы был выявлен флотирующий тромб в просвете большой подкожной вены на уровне средней трети бедра. В процессе дооперационного дуплексного сканирования вен не были выявлены пристеночные тромбы в просвете большой подкожной вены в зоне непосредственной близости от остиального клапана. В препаратах, иссеченных у больных группы сравнения, не было выявлено фактов несоответствия реального тромботического поражения вены с результатами ультразвукового дуплексного сканирования.

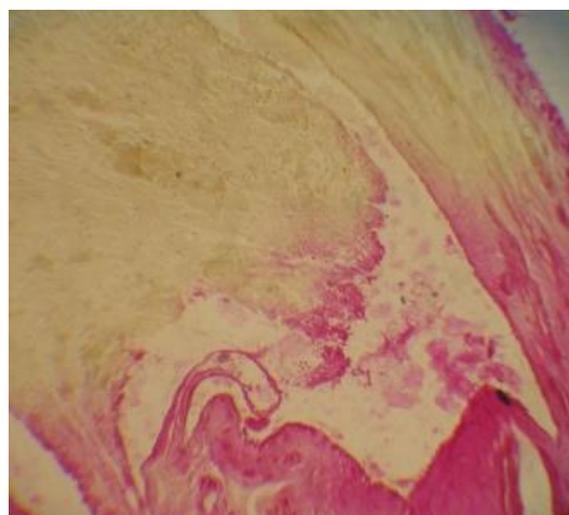
Препараты иссеченных фрагментов большой подкожной вены готовили по стандартной методике. Гистологические срезы окрашивали пикрофуксином по Ван-Гизон для выявления в венозной стенке коллагеновых волокон. Окраска препаратов гематоксилином и эозином позволяла оценить состояние соединительнотканых элементов стенки вены. Для исследования гликозаминогликанов венозной стенки применяли гистохимический метод – реакцию с шифф-йодной кислотой (ШИК) – ШИК-реакция. Выявление фибриноидного набухания венозной стенки производили с использованием окраски препаратов (оранжевый, красный, голубой) ОКГ в модификации Д.Д. Зербино и Л.Л. Лукаевич (1993) [54].

Гистологические исследования биоптатов БПВ показали, что морфологические изменения венозной стенки имеют характерные особенности у больных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани.

В результате проведенных исследований было установлено, что при окраске пикрофуксином по Ван-Гизон стенки вен больных двух исследуемых групп соответствовали венам мышечного типа. В основной группе отмечалось истончение венозной стенки по сравнению с группой сравнения, при этом в составе венозной стенки определялись все три слоя: интима, медиа и адвентиция. Выявлялось замещение гладкомышечных клеток фиброзной тканью фактически на всех исследованных препаратах (рисунок 4).



Группа сравнения



Основная группа

#### Рисунок 4

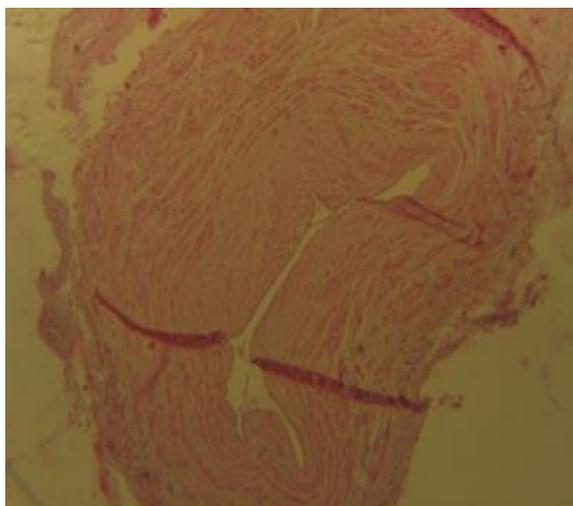
Препараты БПВ больных двух исследуемых групп  
(окраска пикрофуксином по Ван - Гизон, ув.× 200)

При окраске гематоксилином и эозином было установлено, что у больных основной группы венозная стенка характеризуется чередованием атрофированных участков сосуда с гипертрофированной стенкой. В субинтимальном слое выявлялись узловатые разрастания фиброзной ткани (рисунок 5). В большинстве препаратов БПВ больных основной группы определялось увеличение просвета и истончение венозной стенки по сравнению с препаратами больных группы сравнения. По всем слоям венозной стенки

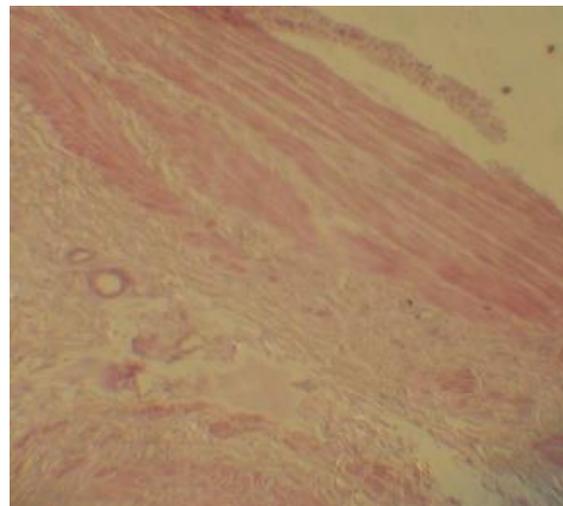
обнаруживались признаки неравномерного распределения эластических и гладкомышечных волокон (рисунок 5).

В биоптатах БПВ больных группы сравнения выявлялось незначительное увеличение просвета вен и неравномерная гипертрофия венозной стенки (рисунок 5).

Выявленные в результате проведения гистологических исследований особенности венозной стенки у больных основной группы клинически могут проявляться снижением потенциальных возможностей стенки вены к сокращению и растяжению, а также существенным ухудшением ее эластических свойств.



Группа сравнения



Основная группа

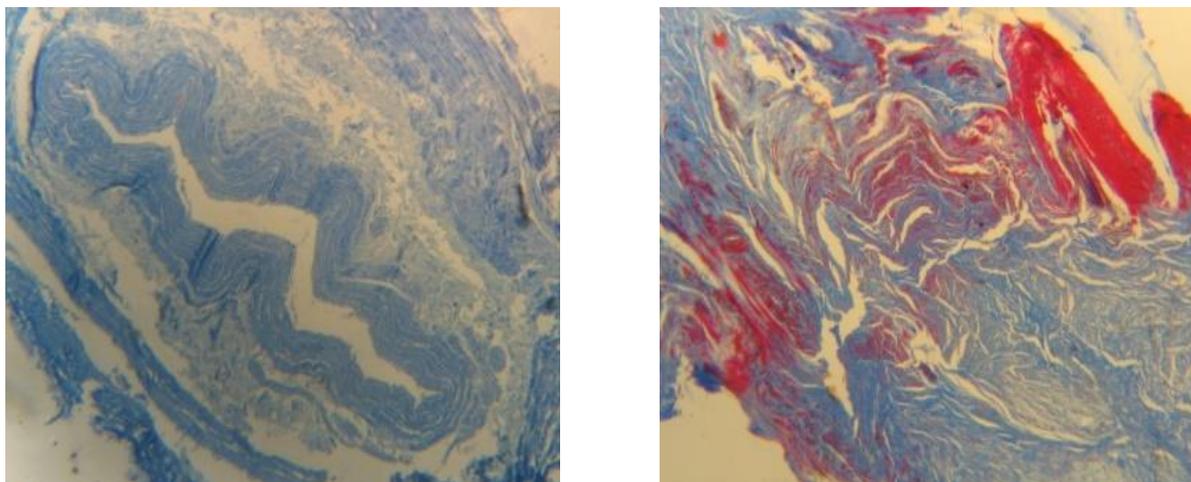
### Рисунок 5

Препараты БПВ больных двух исследуемых групп  
(окраска гематоксилином и эозином, ув.× 200)

Окраска препаратов методом ОКГ позволила выявить в биоптатах вен больных основной группы, в отличие от группы сравнения, признаки фибриноидных изменений, что является свидетельством дезорганизации соединительной ткани (рисунок 6).

При гистохимическом исследовании содержания гликозаминогликанов (ШИК - реакция) в биоптатах вен больных основной группы, в отличие от

больных группы сравнения, выявлено их значительное увеличение, а также неравномерное распределение в венозной стенке (рисунок 7).



Группа сравнения

Основная группа

### Рисунок 6

Препараты БПВ больных двух исследуемых групп  
(окраска методом ОКГ, ув.×200)

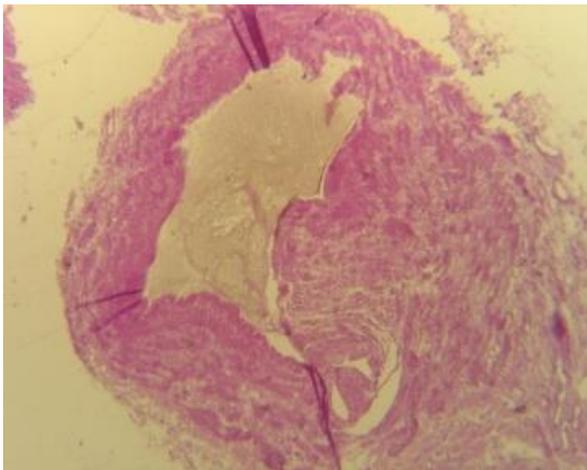
При сопоставлении содержания гликозаминогликанов с числом фенотипических признаков было установлено, что существенное увеличение содержания гликозаминогликанов в стенке исследуемых препаратов выявлялось у всех больных, набор фенотипических признаков которых содержал более 6 стигм в различном сочетании, из 13, выделенных нами в процессе настоящего исследования, как прогностически неблагоприятных: 1) кифоз; 2) сколиоз; 3) плоскостопие; 4) легко возникающие гематомы; 5) положительный «тест запястья»; 6) положительный «тест большого пальца»; 7) миопия; 8) гиперрастяжимость кожи; 9) диастаз прямых мышц живота; 10) бледность кожи; 11) геморрой; 12) астенический тип конституции; 13) неправильный прикус.

Следует отметить, что содержание гликозаминогликанов в исследованных препаратах возрастало при наличии большего числа признаков из установленных 13.

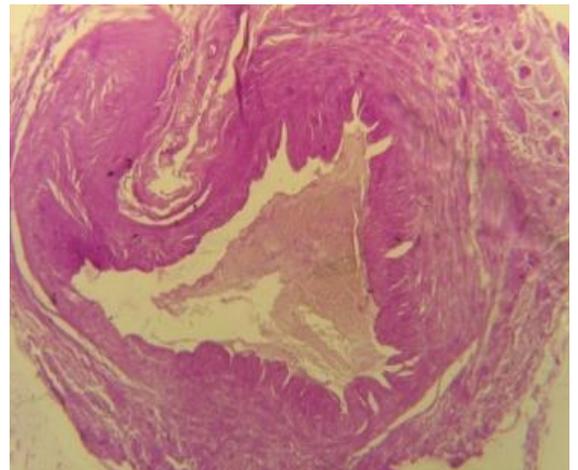
Выявленное значительное накопление гликозаминогликанов и их неравномерное распределение в венозной стенке свидетельствует о запуске

механизмов повреждения соединительной ткани, которые инициируют развитие в ней дистрофических процессов, что, несомненно, снижает прочность венозного соединительнотканного каркаса вены, обеспечивая тем самым прогрессирование варикозного ремоделирования венозной стенки, создание условий для развития тромботических осложнений.

Выявленная взаимосвязь морфологических изменений с фенотипическими признаками недифференцированной дисплазии соединительной ткани позволяет предположить, что после исследования фенотипа больного можно с определенной вероятностью оценить морфологические особенности вен у данного пациента, что делает возможным постановку вопроса о прогнозировании варианта клинического течения острого варикотромбофлебита.



Группа сравнения



Основная группа

### Рисунок 7

Препараты БПВ больных двух исследуемых групп  
(ШИК - реакция, ув.×200)

Кроме того, в биоптатах вен больных основной группы, в отличие от больных группы сравнения, выявлено неравномерное распределение эластических и коллагеновых волокон в венозной стенке.

Выявленные морфологические изменения стенки вены прогрессируют при увеличении у больного числа фенотипических признаков НДСТ.

Результаты морфологических исследований показали, что дисплазия соединительной ткани лежит в основе варикозной трансформации большой подкожной вены и варикотромбофлебита.

У больных острым варикотромбофлебитом с недифференцированной дисплазией соединительной ткани выявляются специфические морфологические особенности, выражающиеся в виде неравномерного распределения эластических и коллагеновых волокон в стенке сосуда. Отмечается неравномерное распределение и накопление гликозаминогликанов в венозной стенке, что свидетельствует о запуске механизмов повреждения соединительной ткани, приводящих к развитию в ней дистрофических процессов.

Морфологические исследования биоптатов большой подкожной вены у больных основной группы свидетельствуют об уменьшении прочности ее соединительнотканного каркаса. При этом выраженность морфологических изменений большой подкожной вены имеет определенную взаимосвязь с количеством фенотипических признаков.

Полученные результаты показывают, что фенотипические признаки дисплазии имеют определенную взаимосвязь с морфологическими особенностями большой подкожной вены. На основании анализа совокупности фенотипических признаков дисплазии можно предположить морфологические особенности подкожных вен, а также патогенетические особенности варикозной болезни и острого варикотромбофлебита.

Результаты морфологических исследований показали, что больные основной группы находятся в группе риска рецидива острого варикотромбофлебита. Результаты проведенных исследований обнаружили принципиальную возможность прогнозирования развития ОВТФ и вариантов его клинического течения на основании анализа фенотипических признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

## **Резюме**

У больных острым варикотромбофлебитом с недифференцированной дисплазией соединительной ткани выявляются специфические морфологические особенности, выражающиеся в виде неравномерного распределения эластических и коллагеновых волокон в стенке сосуда. Отмечается неравномерное распределение и накопление гликозаминогликанов в венозной стенке, что свидетельствует о запуске механизмов повреждения соединительной ткани, приводящих к развитию в ней дистрофических процессов. Морфологические исследования большой подкожной вены у больных основной группы свидетельствуют об уменьшении прочности ее соединительнотканного каркаса.

## ГЛАВА 5

### ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ВОСХОДЯЩИМ ВАРИКОТРОМБОФЛЕБИТОМ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ ТРОЯНОВА-ТРЕНДЕЛЕНБУРГА

Были изучены отдаленные результаты лечения на протяжении 3 лет после операции Троянова-Тренделенбурга у 132 пациенток (94,3%): 67 (95,7%) – основной группы и 65 (92,9%) – группы сравнения. Осмотр и дуплексное сканирование вен обеих нижних конечностей производили через 3 месяца, 6, 12 и 36 месяцев.

#### **5.1. Анализ отдаленных результатов хирургического лечения больных острым восходящим варикотромбофлебитом после операции Троянова-Тренделенбурга**

При оценке отдаленных результатов исследовали динамику клинических проявлений варикозной болезни вен нижних конечностей, а также клинические проявления рецидива острого варикотромбофлебита. Особое внимание уделяли оценке результатов дуплексного сканирования вен обеих нижних конечностей для своевременного подтверждения рецидива варикотромбофлебита с целью своевременного выявления угрозы тромбоэмболии легочной артерии. Важным критерием оценки отдаленных результатов считали показания для выполнения второго этапа хирургического лечения (флебэктомии). Были проанализированы сроки и частота выполнения флебэктомии у больных двух исследуемых групп.

Согласно современным рекомендациям флебэктомию после операции Троянова-Тренделенбурга в плановом порядке выполняли при наличии патологического рефлюкса венозной крови в поверхностных и перфорантных венах. Показанием для выполнения срочной флебэктомии при рецидиве острого варикотромбофлебита было распространение тромба по перфорантным венам голени и наличие реальной угрозы тромбоэмболии легочной артерии [77; 78].

Отдаленные результаты лечения больных двух исследуемых групп были изучены на протяжении 3 лет после операции Троянова-Тренделенбурга. Больные находились на диспансерном наблюдении. Сбор клинических данных проводили путем осмотра, а также путем рассылки анкет с использованием электронной почты и телефонных коммуникационных технологий. Дуплексное сканирование вен обеих нижних конечностей выполняли через 3 месяца, 6, 12 и 36 месяцев наблюдения в различных лечебных учреждениях.

После операции все больные получали низкомолекулярный гепарин на протяжении 7 суток в соответствии. Проводили контроль АЧТВ два раза в сутки. Целевое значение АЧТВ удерживали в 1,5-2 раза выше нормальных показателей.

На 5 сутки назначали антагонисты витамина К в дозировке до достижения терапевтических значений МНО (2,0-3,0) [77; 78]. На протяжении 7 суток в стационаре производили круглосуточную эластическую компрессию конечности. После выписки из стационара всем больным продолжали консервативную терапию: эластическое бинтование конечности в течение дня, лечебная физкультура, пероральный приём венотоников, содержащих 600 мг диосмина безводного очищенного, 1 раз в сутки на протяжении 30 суток. На протяжении 4 недель после выписки больные получали антагонисты витамина К в дозировке до достижения терапевтических значений МНО (2,0-3,0) [78].

Отдаленные результаты изучены у 132 пациенток (94,3%), завершивших исследование: 67 (95,7%) больных основной группы и 65 (92,9%) – группы сравнения. 8 (5,7%) больных за период наблюдения выбыли из исследования в соответствии с критериями исключения: из статистической обработки были исключены 3 (4,3%) пациентки основной группы и 5 (7,1%) – группы сравнения ( $p > 0,05$ ).

По нашим данным, после отмены антикоагулянтной терапии, через месяц после операции Троянова-Тренделенбурга у 11 (16,4%) больных основной группы развился рецидив ОВТФ на голени (таблица 15), что потребовало у 5

(7,4%) больных стационарного лечения, поскольку клинические проявления варикотромбофлебита распространились на бедро.

Таблица 15

Клиническое течение варикозной болезни вен нижних конечностей и варикотромбофлебита после операции Троянова-Тренделенбурга

Критерии сравнения	Через 3 месяца		Через 6 месяцев		Через 12 месяцев		Через 36 месяцев	
	Осн. группа n=67	Гр. сравнения n=65 p<0,01						
Регресс клинических проявлений ВБВНК	8 (12,0%)	22 (33,8%) p<0,01	10 (14,9%)	47 (72,3%) p<0,01	10 (14,9%)	51 (78,5%) p<0,01	11 (16,9%)	51 (78,5%) p<0,01
Прогресс клинических проявлений ВБВНК	16 (23,9%)	6 (9,2%) p<0,01	39 (58,2%)	14 (21,5%) p<0,01	51 (76,1%)	14 (21,5%) p<0,01	56 (83,6%)	14 (21,5%) p<0,01
Рецидив ОВТФ	11 (16,4%)	3 (4,6%) p<0,05	19 (28,4%)	5 (7,7%) p<0,01	20 (29,8%)	5 (7,7%) p<0,01	22 (32,8%)	5 (7,7%) p<0,01
Тромбоз ПВ	2 (3,0%)	- p<0,05	4 (6,0%)	- p<0,05	-	- p>0,05	-	- p>0,05
Тромбоз бедренной вены	3 (4,5%)	- p<0,05	7 (10,4%)	1 (1,5%) p<0,01	8 (11,9%)	- p<0,05	-	- p>0,05
Эмболия легочной артерии	1 (1,5%)	- p<0,05	2 (3,0%)	- p<0,05	-	- p>0,05	-	- p>0,05

Примечание: p – достоверность различий показателей двух исследуемых групп в различные периоды наблюдения.

Таблица 16

Хирургическое лечение больных варикотромбофлебитом после операции Троянова-Тренделенбурга

Критерии сравнения	Через 3 месяца		Через 6 месяцев		Через 12 месяцев		Через 36 месяцев	
	Осн. группа n=67	Гр. сравнения n=65 p>0,05	Осн. группа n=67	Гр. сравнения n=65 p<0,01	Осн. группа n=67	Гр. сравнения n=65 p<0,01	Осн. группа n=67	Гр. сравнения n=65 p<0,01
Плановая флебэктомия	12 (17,9%)	9 (13,8%) p>0,05	37 (55,2%)	9 (13,8%) p<0,01	49 (73,1%)	12 (18,5%) p<0,01	53 (79,1%)	14 (21,5%) p<0,01
Срочная флебэктомия	2 (3,0%)	- p<0,05	4 (6,0%)	- p<0,05	-	- p>0,05	-	- p>0,05
Пликация наружной подвздошной вены	1 (1,5%)	- p<0,05	2 (3,0%)	- p<0,05	-	- p>0,05	-	- p>0,05

Примечание: p – достоверность различий показателей двух исследуемых групп в различные периоды наблюдения.

Динамика показателей дуплексного сканирования вен нижних конечностей у больных варикотромбофлебитом после операции Троянова-Тренделенбурга

Критерии сравнения	Через 3 месяца		Через 6 месяцев		Через 12 месяцев		Через 36 месяцев	
	Осн. группа n=67	Гр. сравнения n=65						
Диаметр БПВ на уровне с/3 бедра (мм)	9,5±0,4	9,1±0,5 p>0,5	11,2±0,5	9,2±0,5 p<0,001	11,2±0,6	6,7±0,5 p<0,001	10,5±0,3	6,4±0,3 p<0,001
Число ПВ с патологическим рефлюксом	5,6±1,7	3,6±1,7 p>0,2	6,4±1,7	1,7±1,5 p<0,02	6,6±0,5	1,3±1,7 p<0,001	4,3±1,4	1,1±0,8 p<0,02
Диаметр ПВ с патологическим рефлюксом (мм)	3,8±0,6	2,9±0,5 p>0,2	4,1±0,6	2,6±0,3 p<0,02	4,4±0,4	2,6±0,1 p<0,001	4,6±0,2	2,3±0,2 p<0,001

Примечание: p – достоверность различий показателей двух исследуемых групп в различные периоды наблюдения.

Была возобновлена антикоагулянтная терапия на протяжении 7 суток под контролем АЧТВ. С пятых суток от начала рецидива ОВТФ добавили антагонист витамина К в дозировке до достижения терапевтических значений МНО (2,0-3,0). Эластическое бинтование пораженной конечности перевели в круглосуточный режим.

Всем больным с рецидивом ОВТФ выполнили дуплексное сканирование вен обеих нижних конечностей (таблица 17). У 2 (3,0%) больных основной группы с рецидивом ОВТФ через месяц после операции было выявлено распространение тромба на перфорантные вены голени, что создало реальную угрозу тромбоэмболии легочной артерии (таблица 16). Произведена срочная флебэктомия, лигированы тромбированные перфорантные вены, а также перфорантные вены с несостоятельным клапаным аппаратом. Следует отметить, что обе операции осложнились возникновением воспалительного инфильтрата послеоперационной раны в средней трети бедра.

Дальнейшие наблюдения показали, что в основной группе на протяжении 6 месяцев после операции Троянова-Тренделенбурга рецидив ОВТФ с угрозой эмболии легочной артерии из тромбированных перфорантных вен голени развился еще у 2 (3,0%) больных. Общее число больных, у которых в отдаленные сроки наблюдения возникли показания для срочной флебэктомии,

возросло до 4 (6,0%) (таблица 16). Обе пациентки оперированы. Произведена флебэктомия с лигированием перфорантных вен. В раннем послеоперационном периоде у 2 (3,0%) больных, оперированных на фоне острого воспаления тканей, в условиях возобновления антикоагулянтной терапии, была диагностирована гематома послеоперационной раны на голени, что явилось причиной нагноения, потребовало дренирования раны, применения антибиотиков. Стационарный этап лечения увеличился (таблица 18).

В основной группе, через 12 месяцев наблюдения число больных с рецидивом ОВТФ возросло до 20 (29,8%), рецидив ОВТФ развился у 5 (7,7%) больных в группе сравнения ( $p < 0,01$ ). Показаний для выполнения срочной флебэктомии на протяжении всего периода наблюдения ни у одной пациентки группы сравнения не возникло (таблица 16).

По нашим данным в течение 36 месяцев наблюдения в основной группе общее число больных с рецидивом ОВТФ составило 22 (32,8%), в группе сравнения рецидив ОВТФ был выявлен у 5 (7,7%) больных ( $p < 0,01$ ) (таблица 15).

Требует особого внимания диагностированный тромбоз бедренной вены у 8 (11,9%) больных основной группы на протяжении 6-8 месяцев наблюдения на фоне рецидива ОВТФ (таблица 15). У 6 (8,9%) больных основной группы тромб в бедренной вене был без признаков флотации, у 2 (3,0%) - тромб был флотирующим в бедренной вене, что стало причиной тромбоэмболии легочной артерии. Двое больных были оперированы в экстренном порядке, выполнена пликация наружной подвздошной вены (таблица 16). Летальных исходов не было. Важно отметить, что у 8 (11,9%) пациентов основной группы на протяжении 3 лет наблюдения рецидив ОВТФ был диагностирован более трех раз.

При дуплексном сканировании у больных обеих групп были выявлены признаки реканализации большой подкожной вены, существенных различий у больных исследуемых групп не выявлено.

При обследовании у всех больных основной группы с рецидивом ОВТФ

было выявлено более 10 фенотипических признаков НДСТ.

Регресс клинических проявлений ВБВНК через 3 месяца после операции Троянова-Тренделенбурга был выявлен у 22 (33,8%) больных группы сравнения и 8 (12,0%) пациентов основной группы ( $p<0,01$ ) (таблица 15).

По нашим данным, НДСТ не оказывает влияние на частоту выполнения плановых флебэктомий в течение первых 3-х месяцев после операции Троянова-Тренделенбурга. Как следует из таблицы 16, число плановых флебэктомий на протяжении первых 3-х месяцев наблюдения в исследуемых группах больных существенно не отличается.

Вместе с тем, через 6 месяцев после операции Троянова-Тренделенбурга флебэктомию в плановом порядке выполнили 37 (55,2%) больным основной группы и 9 (13,8%) больным группы сравнения ( $p<0,01$ ). На протяжении 6-8 месяцев большинство больных группы сравнения воздерживалось от плановой флебэктомии, поскольку после операции Троянова-Тренделенбурга отмечали существенный регресс клинических проявлений варикозной болезни (таблица 15).

В целом плановая флебэктомия в течение трех лет наблюдения была выполнена у 53 (79,1%) больных основной группы и у 14 (21,5%) – группы сравнения, на фоне прогрессирования ВБВНК ( $p<0,01$ ) (таблица 16). О прогрессировании ВБВНК у больных основной группы свидетельствовали клинические проявления хронической венозной недостаточности конечности, а также данные дуплексного сканирования вен (таблица 17). Число несостоятельных ПВ через 12 месяцев наблюдения достоверно увеличилось с  $4,7\pm 0,6$  до  $6,6\pm 0,5$  ( $p<0,01$ ), также увеличился средний диаметр несостоятельных ПВ с  $3,3\pm 0,4$  мм до  $4,4\pm 0,4$  мм ( $p<0,001$ ), отмечено также увеличение диаметра БПВ на уровне средней трети бедра в положении стоя с  $8,7\pm 0,6$  мм до  $11,2\pm 0,6$  мм ( $p<0,02$ ) (таблица 17).

Следует особо подчеркнуть, что в группе сравнения второй этап хирургического лечения потребовался лишь 14 (21,5%) больным, поскольку у 51 (78,5%) пациентки через 6 месяцев на фоне ликвидации вертикального

венозного рефлюкса путем операции Троянова-Тренделенбурга показания для выполнения флебэктомии отсутствовали. Отмечено существенное уменьшение диаметра БПВ с восстановлением функциональной состоятельности ее клапанного аппарата (таблица 17). Через три года наблюдения диаметр БПВ у 51 (78,5%) больной группы сравнения уменьшился с  $9,0 \pm 0,8$  мм до  $6,4 \pm 0,3$  мм ( $p < 0,001$ ) (таблица 17).

В результате проведенных исследований установлено, что ликвидация вертикального рефлюкса в результате лигирования сафено-фemorального соустья в ходе операции Троянова-Тренделенбурга у 51 (78,5%) больной группы сравнения способствовала в отдаленные сроки наблюдения исчезновению патологического горизонтального венозного рефлюкса, что обеспечило регресс клинических проявлений хронической венозной недостаточности. Показания для выполнения флебэктомии фактически исчезли, что позволило отказаться от ее выполнения.

Полученные результаты позволяют утверждать, что НДСТ способствует прогрессированию ВБВНК. У 78,5% больных без НДСТ операция Троянова-Тренделенбурга стала окончательным методом лечения ВБВНК и второго этапа хирургического лечения не потребовалось.

В результате проведенных исследований установлено, что НДСТ оказывает негативное влияние на клиническое течение ВБВНК, а также ОВТФ. ВБВНК на фоне НДСТ отличается склонностью к прогрессированию хронической венозной недостаточности, ОВТФ характеризуется рецидивирующим течением. Учитывая полученные результаты проведенного исследования, хирургическую тактику, а также медикаментозное лечение у больных ОВТФ после операции Троянова-Тренделенбурга следует определять с учетом НДСТ.

Больным ОВТФ с НДСТ после выполнения операции Троянова-Тренделенбурга следует объяснить индивидуальные особенности клинического течения варикозной болезни, отметить высокую вероятность развития рецидива ОВТФ. Больные ВБВНК с НДСТ нуждаются в диспансерном наблюдении не

только с позиции своевременного адекватного лечения варикозной болезни, но также коррекции проявлений недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Больным ВБВНК с НДСТ, осложненной ОВТФ, после операции Троянова-Тренделенбурга необходимо проводить контрольное дуплексное сканирование вен нижних конечностей 1 раз в месяц на протяжении первых трех месяцев послеоперационного периода.

В результате проведенных исследований установлена высокая вероятность рецидива ОВТФ у больных ВБВНК с НДСТ после операции Троянова-Тренделенбурга, с заинтересованностью глубоких и перфорантных вен, что позволяет рекомендовать проведение продленной до 6 месяцев антикоагулянтной терапии. Больным с тромбозом глубоких вен показано длительное применение антикоагулянтов в соответствии с современными клиническими рекомендациями [77; 78].

По нашим данным, у 56 (83,6%) больных основной группы, несмотря на ликвидацию патологического вертикального венозного рефлюкса после разобщения сафено-фemorального соустья, отмечалось прогрессирование клинических проявлений хронической венозной недостаточности (таблица 15).

В целом у больных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани варикозная болезнь вен нижних конечностей характеризуется прогрессирующим клиническим течением, увеличением распространенности варикозной трансформации подкожных вен, что, соответственно, приводит к увеличению длительности и травматичности последующей флебэктомии. Наличие НДСТ является фактором риска рецидива ОВТФ с реальной угрозой эмболии легочной артерии.

Анализ отдаленных результатов позволяет утверждать, что больным ОВТФ с НДСТ после операции Троянова-Тренделенбурга целесообразно выполнить второй этап хирургического лечения – флебэктомию тотчас после купирования явлений острого воспаления, не более чем через 1-2 месяца послеоперационного периода, на фоне продленной антикоагулянтной терапии.

У больных с НДСТ при возникновении клинических проявлений рецидива ОВТФ даже с минимальными изменениями только лишь на голени следует выполнить ультразвуковое дуплексное сканирование вен обеих нижних конечностей для исключения распространения тромботических масс на перфорантные и глубокие вены.

По нашим данным, у больных ОВТФ без НДСТ после операции Троянова-Тренделенбурга не следует торопиться с выполнением флебэктомии. Рассматривать возможность выполнения второго этапа хирургического лечения у больных без НДСТ целесообразно не ранее, чем через 6-8 месяцев, поскольку более чем у 78,5% пациентов за этот период отмечается существенный регресс клинических проявлений хронической венозной недостаточности на фоне уменьшения диаметра БПВ, а также ПВ, с восстановлением функциональной состоятельности их клапанного аппарата. Хирургическая ликвидация вертикального венозного рефлюкса обеспечивает спонтанную ликвидацию горизонтального венозного рефлюкса. Продленной антикоагулянтной терапии не требуется.

### **Резюме**

Варикозная болезнь вен нижних конечностей на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани характеризуется склонностью к рецидивам острого варикотромбофлебита, прогрессированием клинических проявлений хронической венозной недостаточности конечности.

Для улучшения результатов лечения больных острым варикотромбофлебитом к определению хирургической тактики в отдаленные сроки наблюдения после операции Троянова-Тренделенбурга следует подходить избирательно, учитывать совокупность фенотипических признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

Операция Троянова-Тренделенбурга у 78,5% больных ВБВНК без НДСТ способствует регрессу клинических проявлений хронической венозной

недостаточности, является окончательным методом хирургического лечения варикозной болезни, флeбэктомия не требуется.

## **5.2. Особенности флeбэктомии у больных острым восходящим варикотромбофлeбитом после операции Троянова-Тренделенбурга**

Результаты флeбэктомии у больных после операции Троянова-Тренделенбурга изучены у всех оперированных больных, включенных в исследование.

Анализ непосредственных результатов флeбэктомии у больных обеих групп наблюдения представлен в таблице 18. Как следует из таблицы 18, флeбэктомия у больных основной группы длилась достоверно дольше –  $102,3 \pm 5,2$  мин, чем у больных группы сравнения –  $69,3 \pm 5,1$  мин ( $p < 0,001$ ). Увеличение длительности флeбэктомии у больных основной группы обусловлено более распространенным поражением подкожных вен, большим числом функционально несостоятельных перфорантных вен, что потребовало расширения объема хирургического вмешательства, явилось причиной соответственного увеличения его травматичности (таблица 18).

Количество хирургических доступов у больных основной группы в среднем составило  $6,9 \pm 0,3$ , что существенно превышает данный показатель у больных группы сравнения –  $4,1 \pm 0,1$  ( $p < 0,001$ ) (таблица 18).

Более длительное и травматичное оперативное вмешательство у больных основной группы может быть одной из причин увеличения количества послеоперационных осложнений (таблица 18). Кроме того, значительное увеличение травматичности и длительности хирургического вмешательства у больных основной группы может быть причиной большего числа инфильтратов, количества нагноений послеоперационных ран, а также повреждения нервов и лимфатических протоков, увеличивая тем самым вероятность послеоперационной парестезии и лимфореи (таблица 18). Возникшие послеоперационные осложнения потребовали соответствующего

лечения, что стало причиной существенного увеличения сроков пребывания в стационаре (таблица 18).

Таблица 18

Особенности флебэктомии после операции Троянова-Тренделенбурга

Критерии	Основная группа (n = 57)	Группа сравнения (n = 14)
Длительность операции (мин) (M±m)	102,3 ± 5,2	69,3 ± 5,1
Послеоперационные парестезии (абс. число, %)	28 (49,1%)	3 (21,4%)*
Количество хирургических доступов на бедре и голени (M±m)	6,9 ± 0,3	4,1 ± 0,1
Послеоперационные инфильтраты (абс. число, %)	7 (12,3%)	1 (7,1%)
Послеоперационная лимфорея (абс. число, %)	6 (10,5%)	1 (7,1%)
Послеоперационные гематомы (абс. число, %)	21 (36,8%)	2 (14,3%)
Гиперемия по ходу инфильтратов (абс. число, %)	7 (12,3%)	1 (7,1%)
Нагноение послеоперационных ран (абс. число, %)	3 (5,2%)	0
Стационарное лечение (койко-дни) (M±m)	9,2 ± 0,3	6,9 ± 0,2

Примечание: p – достоверность различий показателей больных двух исследуемых групп; p < 0,001.

Как следует из таблицы 18, флебэктомия у больных основной группы характеризуется большей длительностью и травматичностью, сопровождается большим числом послеоперационных осложнений и увеличением длительности послеоперационного лечения по сравнению с больными группы сравнения.

При исследовании показателей, характеризующих реологические и коагуляционные свойства крови, а также функциональную активность тромбоцитов, при подготовке к флебэктомии у больных двух исследуемых групп были выявлены определенные различия (таблица 19).

Показатели, характеризующие реологические и коагуляционные свойства крови при подготовке больных к флебэктомии (M±m)

Показатель	Доноры (n = 20)	Основная группа (n = 57)	Группа сравнения (n = 14)	p	p*	p**
Гематокрит (%)	47,67 ± 0,13	53,22 ± 0,90	45,31 ± 0,70	< 0,001	> 0,1	< 0,001
Вязкость крови (отн. ед.)	4,64 ± 0,06	5,31 ± 0,21	4,41 ± 0,25	< 0,02	> 0,2	< 0,001
Фибриноген плазмы крови (г/л)	3,55 ± 0,07	4,25 ± 0,20	3,71 ± 0,08	< 0,001	> 0,05	< 0,01
Фибринолитическая активность цельной крови (%)	10,49 ± 0,10	9,51 ± 0,04	11,30 ± 0,08	< 0,001	< 0,001	< 0,001
МНО	1,24 ± 0,05	2,71 ± 0,20	1,28 ± 0,04	< 0,001	> 0,5	< 0,001

Примечание: p – достоверность различий показателей больных двух исследуемых групп, p\* – достоверность различий показателей больных основной группы по сравнению с показателями доноров, p\*\* – достоверность различий показателей больных группы сравнения с показателями доноров.

У больных основной группы было выявлено повышение гематокрита до 53,22±0,90 %, вязкости крови до 5,31±0,21 отн. ед., концентрации фибриногена в плазме крови до 4,25±0,20 г/л, что существенно отличается от аналогичных показателей у больных группы сравнения (таблица 19). Следует подчеркнуть, что негативные изменения реологических и коагуляционных свойств крови у больных основной группы сопровождались снижением фибринолитического потенциала крови (таблица 19). При исследовании международного нормализованного отношения отмечено его достоверное увеличение у больных основной группы до 2,71±0,20 по сравнению с больными группы сравнения 1,28±0,04 (p<0,001) (таблица 19), что соответствует результатам современных исследований с аналогичными задачами [29; 60; 62; 71].

Исследования функциональной активности тромбоцитов в условиях низкой скорости сдвига ( $200 \text{ с}^{-1}$ ), соответствующей гидродинамическим условиям венозного сосудистого русла, выявили определенные различия у больных двух исследуемых групп (таблица 20).

Таблица 20

Показатели, характеризующие функциональную активность тромбоцитов при подготовке больных к флебэктомии  
( $M \pm m$ )

Показатель	Доноры (n = 20)	Основная группа (n = 57)	Группа сравнения (n = 14)	p	p*	p**
Число тромбоцитов ( $\times 10^9/\text{л}$ )	$275,1 \pm 17,1$	$265,9 \pm 10,5$	$258,8 \pm 12,3$	$> 0,5$	$> 0,5$	$> 0,5$
Средний размер адгезированных объектов ( $\text{мкм}^2$ )	$26,6 \pm 1,1$	$34,6 \pm 0,7$	$25,3 \pm 1,1$	$< 0,001$	$< 0,001$	$> 0,5$
Площадь покрытия ячейки адгезированными тромбоцитами и их агрегатами (% от общей площади ячейки)	$8,4 \pm 0,5$	$10,7 \pm 0,3$	$8,7 \pm 0,5$	$< 0,001$	$< 0,001$	$> 0,5$

Примечание: p – достоверность различий показателей больных двух исследуемых групп, p\* – достоверность различий показателей больных основной группы по сравнению с показателями доноров, p\*\* – достоверность различий показателей больных группы сравнения с показателями доноров.

В результате проведенных исследований установлено, что общее число тромбоцитов у больных обеих исследуемых групп существенно не отличается (таблица 20).

Показатель, характеризующий адгезивную функцию тромбоцитов (площадь покрытия ячейки адгезированными объектами), у доноров составил  $8,4 \pm 0,5$  %, что существенно не отличается от аналогичного показателя больных группы сравнения –  $8,7 \pm 0,5$  % ( $p > 0,5$ ) (таблица 20). Площадь покрытия ячейки адгезированными объектами от общей площади ячейки (показатель адгезивной

активности тромбоцитов) у больных основной группы составила  $10,7 \pm 0,3$  %, что существенно превышает контрольные значения и достоверно выше данного показателя у больных группы сравнения ( $p < 0,001$ ), что свидетельствует о повышении адгезивной активности тромбоцитов (таблица 20).

Наряду с этим, средний размер адгезированных объектов в  $\text{мкм}^2$  (показатель агрегационной активности тромбоцитов) у больных основной группы существенно превышает аналогичный показатель у больных группы сравнения, а также значительно превышает показатели нормы, что свидетельствует о повышении агрегационной активности тромбоцитов (таблица 20).

В результате проведенных исследований установлено, что у больных основной группы имеет место усиление адгезивной и агрегационной активности тромбоцитов, а также нарушения реологических и коагуляционных свойств крови, что может быть одной из причин тромботических осложнений, требует своевременного контроля и адекватной коррекции.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что больные основной группы нуждаются в процессе диспансерного наблюдения в контроле показателей, характеризующих реологические и коагуляционные свойства крови, а также функциональную активность тромбоцитов, для своевременной диагностики и адекватной коррекции возникающих нарушений, профилактики тромботических осложнений.

### **Резюме**

Флебэктомия у больных после операции Троянова-Тренделенбурга с НДСТ требует больше времени для выполнения, а, соответственно, более травматична, сопровождается большим числом послеоперационных осложнений, увеличением длительности послеоперационного лечения.

При выборе сроков и методов лечения больных ОВТФ после операции Троянова-Тренделенбурга следует учитывать наличие НДСТ.

У больных ОВТФ с НДСТ после операции Троянова-Тренделенбурга следует стремиться к ранней флебэктомии – через 1-2 месяца после первого этапа хирургического вмешательства, как только купируются воспалительные явления острого варикотромбофлебита. Задержка с выполнением флебэктомии после операции Троянова-Тренделенбурга может стать причиной рецидива варикотромбофлебита с угрозой эмболии легочной артерии, а также прогрессирования варикозной болезни, что подтверждается нарастанием симптомов хронической венозной недостаточности на фоне более распространенного поражения подкожных и перфорантных вен у больных с НДСТ.

У больных основной группы имеет место повышение гематокрита, вязкости крови, увеличение концентрации фибриногена плазмы крови, повышение адгезивной и агрегационной активности тромбоцитов, снижение фибринолитического потенциала крови, что может быть одной из причин тромботических осложнений.

Рецидив ОВТФ, а также прогрессирование ВБВНК у больных основной группы сопряжены с различного рода осложнениями, начиная с послеоперационной парестезии и заканчивая эмболией легочной артерии, что может быть обусловлено нарушениями реологических и коагуляционных свойств крови, повышением функциональной активности тромбоцитов, а также морфологическими особенностями вен у больных с НДСТ.

Полученные данные свидетельствуют о том, что больные ОВТФ с НДСТ после операции Троянова-Тренделенбурга нуждаются в диспансерном наблюдении для своевременного выявления и адекватной коррекции нарушений реологических и коагуляционных свойств крови.

При выявлении у больных ОВТФ с НДСТ после операции Троянова-Тренделенбурга нарушений реологических и коагуляционных свойств крови, а также повышения функциональной активности тромбоцитов, показано проведение продленной до 6 месяцев антикоагулянтной, а также

антиагрегантной терапии для снижения частоты тромботических осложнений, улучшения результатов лечения.

### **5.3. Прогнозирование рецидива острого варикотромбофлебита после операции Гроянова-Тренделенбурга**

Современные научные исследования позволяют считать недифференцированную дисплазию соединительной ткани нарушением ее развития в эмбриональном и постнатальном периодах вследствие генетически измененного фибриллогенеза внеклеточного матрикса [30]. Опорно-двигательный аппарат, лицевой череп, сосуды, кожа и ее производные имеют общность мезенхимального происхождения, в связи с чем, можно предположить, что морфогенетические отклонения от нормы характерны для всех дериватов соединительнотканного матрикса данного организма, включая вены нижних конечностей [17].

В настоящее время известны методики, позволяющие по совокупности фенотипических внешних признаков организма человека установить его заболевание [30]. Особое значение этот метод имеет в диагностике наследственных заболеваний, позволяющий по совокупности фенотипических признаков определить врожденный синдром, а также прогнозировать вариант его клинического проявления. Фенотипические признаки НДСТ по сути являются предикторами функциональной и органической патологии, что делает возможным прогнозирование развития заболеваний, включая варикозную болезнь вен нижних конечностей и ее осложнений [17]. Соединительная ткань является основной структурой человеческого организма. В настоящее время изучены фенотипические признаки, характерные для нарушения соединительной ткани – дисплазии. Однако не разработана методика прогнозирования рецидива варикотромбофлебита на основании анализа фенотипических признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Как следует из предыдущих разделов нашего исследования, фенотипические проявления НДСТ у больных ОВТФ чрезвычайно

разнообразны. На сегодняшний день не выделены отдельные фенотипические признаки НДСТ, имеющие взаимосвязь с рецидивом заболевания. Отдельные фенотипические признаки не могут быть использованы для создания экспертной системы прогнозирования рецидива ОВТФ. Частота проявления фенотипических признаков различна. В связи с этим мы предположили, что следует исследовать взаимосвязь совокупности фенотипических признаков с клиническим течением острого варикотромбофлебита после операции Троянова-Тренделенбурга. У 67 больных основной группы были проанализированы отдельные фенотипические признаки НДСТ и их совокупность с учетом диагностической значимости путем вычисления чувствительности, специфичности и прогностической диагностической значимости для прогнозирования рецидива острого варикотромбофлебита.

По нашим данным, за 36 месяцев наблюдения рецидив острого варикотромбофлебита был диагностирован у 22 (32,8%) больных основной группы. У 45 (67,2%) больных основной группы рецидива варикотромбофлебита в отдаленные сроки наблюдения не было (таблица 15).

В результате проведенного анализа были определены фенотипические признаки НДСТ, которые выявлялись более чем у 50% пациенток основной группы с рецидивом острого варикотромбофлебита в различных комбинациях: 1) кифоз; 2) сколиоз; 3) плоскостопие; 4) легко возникающие гематомы; 5) положительный «тест запястья»; 6) положительный «тест большого пальца»; 7) миопия; 8) гиперрастяжимость кожи; 9) диастаз прямых мышц живота; 10) бледность кожи; 11) геморрой; 12) астенический тип конституции; 13) неправильный прикус.

Следует отметить, что все из выявленных фенотипических признаков с различной частотой определялись у 45 (67,2%) больных основной группы, у которых рецидива острого варикотромбофлебита не было.

Был проведен анализ значимости каждого из выявленных фенотипических признаков с определением силы их связи с рецидивом ОВТФ (таблица 21).

Анализ значимости фенотипических признаков НДСТ  
у больных с рецидивом острого варикотромбофлебита

Фенотипический признак НДСТ	Рецидива ОВТФ нет n = 45 (%)	Рецидив ОВТФ n = 22 (%)	Критерии значимости различий			
			Точный критерий Фишера (F)	Уровень значимости	Хи-квадрат	Уровень значимости
1. Кифоз	13 (28,8)	15 (68,2)	0,00347	p<0,05	9,378	p=0,003
2. Сколиоз	12 (26,7)	16 (72,7)	0,00052	p<0,05	12,887	p<0,001
3. Плоскостопие	15 (33,3)	17 (77,3)	0,00146	p<0,05	11,434	p<0,001
4. Легко возникающие гематомы	11 (24,4)	14 (59,1)	0,00293	p<0,05	9,703	p=0,002
5. Положительный «тест запястья»	7 (15,5)	12 (54,5)	0,00150	p<0,05	11,057	p<0,001
6. Положительный «тест большого пальца»	6 (13,3)	12 (54,5)	0,00082	p<0,05	12,773	p<0,001
7. Миопия	14 (31,1)	18 (81,8)	0,00018	p<0,05	15,228	p<0,001
8. Гиперрастяжимая кожа	15 (33,3)	17 (77,3)	0,00146	p<0,05	11,434	p<0,001
9. Диастаз прямых мышц живота	5 (11,1)	13 (59,1)	0,00007	p<0,05	17,312	p<0,001
10. Бледность кожи	8 (17,8)	12 (54,5)	0,00382	p<0,05	9,539	p=0,003
11. Геморрой	5 (11,1)	10 (45,5)	0,00026	p<0,05	14,722	p<0,001
12. Астенический тип конституции	6 (13,3)	10 (45,5)	0,00082	p<0,05	12,773	p<0,001
13. Неправильный прикус	9 (20,0)	9 (40,9)	0,00223	p<0,05	10,238	p=0,002

Были изучены чувствительность и специфичность фенотипических признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани, выявленных более чем у 50% больных основной группы с рецидивом острого варикотромбофлебита (таблица 23). На основании полученных данных о значимости каждого из выявленных фенотипических признаков, силы их связи с рецидивом ОВТФ, а также чувствительности и специфичности, используя метод многофакторного статистического анализа, установлено, что наличие шести и более фенотипических признаков в любой комбинации из перечисленных тринадцати (таблица 23) свидетельствует о высоком риске рецидива варикотромбофлебита, что позволяет предложить способ прогнозирования рецидива варикотромбофлебита.

Анализ силы связи фенотипических признаков НДСТ  
с рецидивом острого варикотромбофлебита

Фенотипический признак НДСТ	Рецидива ОВТФ нет n = 45(%)	Рецидив ОВТФ n = 22 (%)	Коэффициент сопряженности Пирсона (C)	Сила связи
1. Кифоз	13 (28,8)	15 (68,2)	0,350	Средняя
2. Сколиоз	12 (26,7)	16 (72,7)	0,402	Относительно сильная
3. Плоскостопие	15 (33,3)	17 (77,3)	0,382	Средняя
4. Легко возникающие гематомы	11 (24,4)	14 (59,1)	0,356	Средняя
5. Положительный «тест запястья»	7 (15,5)	12 (54,5)	0,376	Средняя
6. Положительный «тест большого пальца»	6 (13,3)	12 (54,5)	0,400	Относительно сильная
7. Миопия	14 (31,1)	18 (81,8)	0,430	Относительно сильная
8. Гиперрастяжимая кожа	15 (33,3)	17 (77,3)	0,382	Средняя
9. Диастаз прямых мышц живота	5 (11,1)	13 (59,1)	0,453	Относительно сильная
10. Бледность кожи	8 (17,8)	12 (54,5)	0,353	Средняя
11. Геморрой	5 (11,1)	10 (45,5)	0,424	Относительно сильная
12. Астенический тип конституции	6 (13,3)	10 (45,5)	0,400	Относительно сильная
13. Неправильный прикус	9 (20,0)	9 (40,9)	0,364	Средняя

Предлагаемый нами способ заключается в том, что прогнозирование рецидива варикотромбофлебита осуществляют на основании анализа фенотипических признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Способ осуществляют следующим образом: у больного производят визуальную оценку фенотипических признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани и, при наличии шести и более таких признаков, как кифоз, сколиоз, плоскостопие, легко возникающие гематомы, положительный «тест запястья», положительный «тест большого пальца», миопия, гиперрастяжимость кожи, диастаз прямых мышц живота, бледность кожи, геморрой, астенический тип конституции, неправильный прикус, прогнозируется высокая вероятность рецидива варикотромбофлебита.

Чувствительность и специфичность фенотипических признаков НДСТ при прогнозировании рецидива ОВТФ

Фенотипический признак НДСТ	Чувствительность (%)	Специфичность (%)
1. Кифоз	68,1	71,1
2. Сколиоз	66,7	72,8
3. Плоскостопие	77,3	66,7
4. Легко возникающие гематомы	63,6	75,5
5. Положительный «тест запястья»	54,5	84,4
6. Положительный «тест большого пальца»	54,5	84,4
7. Миопия	81,8	68,9
8. Гиперрастяжимая кожа	77,3	66,7
9. Диастаз прямых мышц живота	59,1	88,9
10. Бледность кожи	54,5	82,2
11. Геморрой	45,5	88,9
12. Астенический тип конституции	45,5	86,7
13. Неправильный прикус	40,9	80,0

Предотвращение развития рецидива острого варикотромбофлебита является важнейшей составляющей благоприятного исхода комплексного лечения больных варикозной болезнью вен нижних конечностей.

Пациентов с выявленной совокупностью фенотипических признаков НДСТ после выполнения операции Троянова-Тренделенбурга следует проинформировать об индивидуальных особенностях клинического течения ВБВНК и высокой вероятности рецидива ОВТФ. Больные с установленными фенотипическими признаками НДСТ нуждаются в диспансерном наблюдении и своевременной флебэктомии, поскольку существует высокая вероятность рецидива ОВТФ с распространением тромба на перфорантные вены, поражением глубоких вен конечности и новой угрозой тромбоэмболии легочной артерии.

Высокая вероятность рецидива ОВТФ у больных с выявленной совокупностью фенотипических признаков НДСТ после операции Троянова-

Тренделенбурга свидетельствует о целесообразности проведения продленной антикоагулянтной терапии.

У больных ОВТФ с выявленной совокупностью фенотипических признаков НДСТ после операции Троянова-Тренделенбурга целесообразно в максимально сжатые сроки, не далее чем через 1-2 месяца, тотчас после купирования явлений острого воспаления, выполнить второй этап хирургического лечения – флебэктомию, на фоне антикоагулянтной терапии.

При возникновении клинических признаков рецидива ОВТФ у больных с выявленной совокупностью фенотипических признаков НДСТ даже с минимальными проявлениями на голени целесообразно выполнить ультразвуковое дуплексное сканирование вен обеих нижних конечностей для исключения распространения тромботических масс на перфорантные вены, а также заинтересованности глубоких вен.

Анализ совокупности фенотипических признаков, характеризующих НДСТ, может быть основой для разработки экспертной системы прогнозирования вариантов клинического течения ОВТФ.

Нами впервые показана возможность прогнозирования рецидива острого варикотромбофлебита на основании анализа совокупности фенотипических признаков, характеризующих недифференцированную дисплазию соединительной ткани.

Результаты проведенных исследований позволяют рекомендовать определение фенотипического статуса, характеризующего НДСТ, для выбора тактики хирургического лечения больных острым варикотромбофлебитом в отдаленные сроки наблюдения после операции Троянова-Тренделенбурга.

Внедрение предлагаемого способа прогнозирования рецидива острого варикотромбофлебита позволит улучшить качество жизни оперированных больных путем оптимизации тактики хирургического лечения с учетом индивидуальных особенностей клинического течения острого варикотромбофлебита.

## **Резюме**

Результаты проведенных исследований показали реальную возможность прогнозирования рецидива острого варикотромбофлебита на основании анализа совокупности фенотипических признаков, характеризующих недифференцированную дисплазию соединительной ткани.

Разработан способ прогнозирования рецидива варикотромбофлебита, заключающийся в том, что определяют кифоз, сколиоз, плоскостопие, легко возникающие гематомы, положительный «тест запястья», положительный «тест большого пальца», миопию, гиперрастяжимость кожи, диастаз прямых мышц живота, бледность кожи, геморрой, астенический тип конституции, неправильный прикус, и при наличии шести и более признаков прогнозируют рецидив варикотромбофлебита в отдаленном периоде после выполнения операции Троянова-Тренделенбурга.

Полученные результаты позволяют рекомендовать определение фенотипического статуса, характеризующего выраженность НДСТ, для выбора тактики хирургического лечения в отдаленные сроки наблюдения после операции Троянова-Тренделенбурга.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Острый варикотромбофлебит – частое осложнение варикозной болезни вен нижних конечностей, может быть причиной тромбоэмболии легочной артерии. Согласно современным рекомендациям, при восходящем варикотромбофлебите большой подкожной вены с угрозой тромбоэмболии легочной артерии следует выполнить кроссэктомию (операцию Троянова-Тренделенбурга) – перевязку большой подкожной вены у устья с обязательным лигированием всех приустьевых притоков и иссечением ствола большой подкожной вены в пределах операционной раны [78]. Анализ литературы не позволяет утверждать, что кроссэктомия при варикотромбофлебите является надежным методом профилактики тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии [118; 152]. Имеющиеся в мировой литературе сведения позволяют говорить, как минимум, о равной эффективности консервативной терапии с использованием антикоагулянтов и кроссэктомии у пациентов с ТПВ в профилактике ТГВ и ТЭЛА [73; 118; 172; 198; 220]. Вместе с тем, заявлять о доказанных преимуществах того или иного подхода на сегодняшний день оснований нет [9; 11; 63; 75]. После купирования острого воспаления в отдаленные сроки наблюдения рекомендуется выполнить второй этап лечения больного – флебэктомию, однако сроки выполнения флебэктомии не определены. Сложности при определении сроков и методов хирургического лечения больных с острым восходящим варикотромбофлебитом большой подкожной вены обусловлены непрогнозируемостью его клинического течения. Более чем у 30% больных истинная распространенность тромбоза в проксимальном направлении превышает клинически определяемые признаки варикотромбофлебита. Рецидив варикотромбофлебита в отдаленные сроки наблюдения развивается более чем у 40% больных, что затрудняет выполнение второго этапа хирургического лечения.

На сегодняшний день нет критериев, позволяющих прогнозировать особенности клинического течения, а также рецидив варикотромбофлебита, что

ограничивает возможности дифференцированного подхода при определении сроков и методов хирургического вмешательства, а также диспансерного этапа лечения.

Более чем у 70% больных острый варикотромбофлебит развивается на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Согласно современным представлениям дисплазия соединительной ткани оказывает существенное влияние на клиническое течение ассоциированных с ней заболеваний.

В настоящее время нет исследований, в которых изучены особенности клинического течения острого восходящего варикотромбофлебита у больных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Не исследованы фенотипические признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани, позволяющие прогнозировать варианты клинического течения острого варикотромбофлебита. Не ясно значение недифференцированной дисплазии соединительной ткани при определении тактики хирургического лечения больных острым восходящим варикотромбофлебитом после операции Троянова-Тренделенбурга. Недостаточно изучено значение недифференцированной дисплазии соединительной ткани в патогенезе острого варикотромбофлебита, что не позволяет дифференцированно подходить к определению сроков и методов хирургического лечения, а также прогнозировать рецидив заболевания.

Целью настоящей работы является улучшение результатов лечения больных острым восходящим варикотромбофлебитом путем оптимизации хирургической тактики на основании анализа фенотипических признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

Согласно дизайну исследования выполнено проспективное, сравнительное исследование влияния недифференцированной дисплазии соединительной ткани на клиническое течение острого восходящего варикотромбофлебита большой подкожной вены бедра, а также результаты хирургического лечения.

В исследование были включены 140 больных варикозной болезнью вен нижних конечностей, которые были оперированы в связи с развитием острого восходящего варикотромбофлебита большой подкожной вены. У всех больных были исследованы фенотипические признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани по методике Т. Ю. Смольновой (2009) [90].

В результате проведенного анализа больных разделили на 2 группы в соответствии с количеством выявленных фенотипических признаков НДСТ. Критерием включения 70 больных в основную группу было наличие НДСТ, что подтверждалось присутствием 4 и более фенотипических признаков НДСТ. В группу сравнения вошли 70 пациентов, у которых выявлялось менее 4 фенотипических признаков, что свидетельствовало об отсутствии НДСТ.

Полностью завершили исследование 132 пациентки (94,3%): 67 (95,7%) – пациентки основной группы и 65 (92,9%) – группы сравнения. За период наблюдения 8 (5,7%) больных выбыли из исследования в соответствии с критериями исключения. Были исключены из статистической обработки 3 (4,3%) пациентки основной группы и 5 (7,1%) – группы сравнения ( $p>0,05$ ). Группы сопоставимы по основным критериям.

Показаниями для выполнения операции Троянова-Тренделенбурга у 8 (11,9%) больных основной группы и у 9 (13,8%) явилась флотация тромба в просвете большой подкожной вены на уровне средней трети бедра ( $p>0,05$ ). У 59 (88,1%) больных основной группы и у 56 (86,2%) больных группы сравнения ( $p>0,05$ ) операция Троянова-Тренделенбурга выполнялась в связи с распространением тромба до створок остиального клапана.

Для достижения поставленной цели была изучена распространенность фенотипических признаков НДСТ у больных ОВТФ основной группы, проанализированы особенности клинического течения ОВТФ с НДСТ.

Были изучены морфологические особенности большой подкожной вены, а также реологические и коагуляционные свойства крови, включая функциональную активность тромбоцитов.

Проанализированы непосредственные результаты операции Троянова-Тренделенбурга у больных обеих групп, а также отдаленные результаты на протяжении 3 лет. Осмотр и ультразвуковое дуплексное сканирование вен обеих нижних конечностей производили при поступлении в стационар, а также через 3 месяца, 6, 12 и 36 месяцев. Проанализирована совокупность фенотипических признаков НДСТ у больных с рецидивом ОВТФ после операции Троянова-Тренделенбурга.

В соответствии с современными рекомендациями показанием для срочной флебэктомии в отдаленные сроки наблюдения считали рецидив варикотромбофлебита с распространением тромботических масс на перфорантные вены голени. Показанием для флебэктомии в плановом порядке считали патологический рефлюкс крови в поверхностных венах и перфорантных венах [77; 78].

В результате проведенного анализа было установлено, что распространенность отдельных фенотипических признаков НДСТ у больных ОВТФ основной группы имеет чрезвычайно широкий диапазон, однако существенного значения для прогнозирования вариантов клинического течения ХВНК и ОВТФ не имеет. Было выявлено 13 маркеров НДСТ, которые диагностируются более чем у 40% больных основной группы: 1) кифоз; 2) сколиоз; 3) плоскостопие; 4) легко возникающие гематомы; 5) положительный «тест запястья»; 6) положительный «тест большого пальца»; 7) миопия; 8) гиперрастяжимость кожи; 9) диастаз прямых мышц живота; 10) бледность кожи; 11) геморрой; 12) астенический тип конституции; 13) неправильный прикус.

Проведенный многофакторный математический анализ показал, что выявление более 4 фенотипических признаков НДСТ из 13, представленных выше, свидетельствует о высоком риске развития острого варикотромбофлебита, что позволяет рекомендовать использование обнаруженной совокупности фенотипических признаков дисплазии для выделения группы больных варикозной болезнью, имеющих риск

тромботических осложнений, для адекватного консервативного и своевременного хирургического лечения.

Проведенные исследования позволили выявить достоверную положительную корреляционную взаимосвязь между количеством фенотипических проявлений НДСТ и числом клинических симптомов ХВНК, что иллюстрирует влияние НДСТ на прогрессирование ХВНК у больных варикозной болезнью вен нижних конечностей.

Общие и местные клинические проявления острого восходящего варикотромбофлебита у больных двух исследуемых групп существенно не отличались. Вместе с тем, у больных ОВТФ с НДСТ выявлено достоверное повышение вязкости крови, гематокрита, увеличение концентрации фибриногена плазмы крови, повышение агрегационной и адгезивной активности тромбоцитов на фоне снижения фибринолитического потенциала крови, что может быть одной из причин тромботических осложнений, что согласуется с результатами других исследований [29; 60; 62; 71]. Больные острым варикотромбофлебитом с недифференцированной дисплазией соединительной ткани нуждаются в своевременном контроле и адекватной коррекции нарушений гемостаза для предотвращения прогрессирования тромбообразования.

Считаем важным подчеркнуть, что при ультразвуковом дуплексном сканировании вен конечности у 27 (40,3%) больных основной группы выявлено несоответствие локализации местных клинических проявлений острого варикотромбофлебита и уровня реальной проксимальной границы тромба в просвете большой подкожной вены. Несоответствие распространенности местных клинических проявлений острого варикотромбофлебита истинному уровню проксимальной границы тромба выявлено также у 12 (18,5%) больных группы сравнения, что достоверно меньше ( $p < 0,001$ ). Тромб в проксимальном направлении распространялся в просвете большой подкожной вены на  $7,3 \pm 1,2$  см выше уровня местных клинических проявлений острого варикотромбофлебита, что создавало угрозу миграции тромботических масс

через сафено-фemorальное соустье в глубокую венозную систему конечности с развитием тромбoэмболии легочной артерии.

В целом несоответствие уровня клинических проявлений реальной границе тромба было выявлено у 39 (29,5%) больных обеих групп. У 16 (12,1%) больных обеих групп реальная граница тромба в просвете большой подкожной вены была выявлена сразу при поступлении в процессе дуплексного сканирования по экстренным показаниям. В данной группе было 7 (43,8%) больных основной группы и 9 (56,3%) пациенток из группы сравнения ( $p>0,05$ ). У 23 (59,0%) больных истинная проксимальная граница тромба была установлена лишь в процессе повторного ультразвукового дуплексного сканирования вен конечности, через 4-8 часов после поступления в стационар. Подобная находка была неожиданной, поскольку ультразвуковое исследование выполнялось повторно на фоне клинической эффективности проводимого лечения, регресса общих и местных клинических проявлений острого варикотромбофлебита. Из 23 больных с переходом клинического течения варикотромбофлебита в восходящий тип, в группе сравнения оказалось 3 (25,0%) больных и 20 (74,1%) больных – в основной группе. Выполнена операция Троянова-Тренделенбурга. До проведения повторного дуплексного сканирования вен конечности у всех больных с несоответствием клинических проявлений реальной границе тромба не складывалось впечатление о необходимости экстренного разобщения сафено-фemorального соустья.

При исследовании 20 больных основной группы с прогрессирующим клиническим течением острого варикотромбофлебита у 18 (90,0%) больных было выявлено более 6 фенотипических признаков НДСТ в различной комбинации из 13 стигм, представленных выше.

Полученные данные подтверждают предположение о том, что указанные выше 13 стигм можно использовать для прогнозирования клинического течения острого варикотромбофлебита, прогнозирования высокой вероятности восходящего варианта клинического течения.

Полученные результаты исследования позволяют предположить, что НДСТ способствует прогрессированию тромботического поражения вен конечности, что требует проведения динамического ультразвукового контроля. При выявлении у больного более 6 фенотипических признаков НДСТ из 13, указанных выше, динамический ультразвуковой контроль проксимальной границы тромба и перфорантных вен следует выполнять не реже, чем через 2 часа динамического наблюдения на фоне проведения консервативной терапии.

Анализ фенотипа больного варикотромбофлебитом путем визуальной оценки внешних признаков, характеризующих особенности строения соединительной ткани, может быть одним из эффективных методов для выделения группы больных, требующих многократного динамического ультразвукового мониторинга проксимальной границы тромба, для своевременного предотвращения риска тромбоэмболии легочной артерии.

Для выяснения патогенетических основ агрессивного клинического течения ОВТФ у больных с НДСТ были проведены сравнительные морфологические исследования биоптатов большой подкожной вены, иссеченной во время операции у больных обеих групп.

В результате морфологических исследований было установлено, что у больных ОВТФ с НДСТ имеют место морфологические особенности, выражающиеся в виде неравномерного распределения эластических и коллагеновых волокон в стенке сосуда. Отмечается неравномерное распределение и накопление гликозаминогликанов в венозной стенке, что свидетельствует о запуске механизмов повреждения соединительной ткани, приводящих к развитию в ней дистрофических процессов.

Проведенные морфологические исследования биоптатов большой подкожной вены у больных основной группы свидетельствуют об уменьшении прочности ее соединительнотканного каркаса. При этом выраженность морфологических изменений большой подкожной вены нарастает при выявлении у доноров биоптата более 6 фенотипических признаков НДСТ из 13, представленных выше.

Полученные данные позволяют предположить, что на основании исследования фенотипических признаков больного можно с известной долей вероятности высказать предположение о морфологических особенностях его большой подкожной вены.

Результаты морфологических исследований позволяют считать, что больные варикозной болезнью вен нижних конечностей с фенотипическим набором 6 стигм из 13, представленных выше, находятся в группе риска острого варикотромбофлебита и его рецидива, что делает возможным прогнозирование возникновения варикотромбофлебита и его рецидива, выделение группы больных, нуждающихся в целенаправленном диспансерном наблюдении и своевременном хирургическом лечении.

Непосредственные результаты операции Троянова-Тренделенбурга у больных двух исследуемых групп в целом не различаются. Операция Троянова-Тренделенбурга оказала благоприятное влияние на клиническое течение хронической венозной недостаточности конечности у больных обеих групп.

Анализ отдаленных результатов выявил существенные различия у больных двух исследуемых групп. Основным вопросом лечения больных ОВТФ после операции является определение показаний и сроков для выполнения второго этапа хирургического лечения – флебэктомии.

Положительное влияние операции Троянова-Тренделенбурга на клинические проявления ХВНК непосредственно после операции и в отдаленные сроки наблюдения изменялось по-разному у больных двух исследуемых групп. У 56 (83,6%) больных основной группы было выявлено существенное прогрессирование клинических проявлений ХВНК, со значительным увеличением варикозной трансформации подкожных вен конечности. У 22 (32,8%) больных основной группы был диагностирован рецидив ОВТФ, с заинтересованностью бедренной вены у 8 (11,9%) и перфорантных вен - у 4 (6,0%) пациенток, что явилось причиной тромбоэмболии легочной артерии у 2 (3,0%) больных, потребовало выполнение срочной флебэктомии с лигированием тромбированных перфорантных вен в

условиях острого воспаления. 2 (3,0%) больным пришлось выполнить пликацию наружной подвздошной вены. Летальных исходов удалось избежать.

У большинства больных группы сравнения регресс клинических проявлений ХВНК сохранялся на протяжении всего периода наблюдения. Более того, у 51 (78,5%) больной группы сравнения ликвидация вертикального рефлюкса в результате лигирования сафено-фemorального соустья в ходе операции Троянова-Тренделенбурга способствовала в отдаленные сроки наблюдения исчезновению патологического горизонтального венозного рефлюкса, что обеспечило дальнейший регресс клинических проявлений ХВНК. Показания для выполнения флебэктомии исчезли, что позволило отказаться от ее выполнения.

Полученные результаты позволяют предположить, что НДСТ способствует прогрессированию ВБВНК и рецидиву ОВТФ. Операция Троянова-Тренделенбурга у 78,5% больных ОВТФ без НДСТ способствует регрессу клинических проявлений ХВНК, является окончательным методом хирургического лечения варикозной болезни, второго этапа не требуется.

Анализ выполненных флебэктомий показал, что у больных основной группы операция была более продолжительной, поскольку потребовалось больше хирургических доступов в связи с прогрессированием варикозной трансформации подкожных вен, а, соответственно, более травматична, сопровождалась большим числом послеоперационных осложнений, увеличением длительности послеоперационного лечения.

При исследовании показателей, характеризующих реологические и коагуляционные свойства крови у больных основной группы, выявлено повышение гематокрита, вязкости крови, увеличение концентрации фибриногена плазмы крови, повышение адгезивной и агрегационной активности тромбоцитов, снижение фибринолитического потенциала цельной крови, что может быть одной из причин рецидива ОВТФ.

Полученные данные свидетельствуют о том, что больные ОВТФ с НДСТ после операции Троянова-Тренделенбурга нуждаются в диспансерном

наблюдении для своевременного выявления и адекватной коррекции нарушений реологических и коагуляционных свойств крови.

Анализ отдаленных результатов показал, что при определении сроков и методов лечения больных ОВТФ после операции Троянова-Тренделенбурга следует учитывать наличие НДСТ. У большинства больных ОВТФ с НДСТ после операции Троянова-Тренделенбурга варикозная болезнь характеризуется прогрессирующим клиническим течением, что приводит к увеличению объема, травматичности и длительности последующей флебэктомии. Более того, есть риск рецидива ОВТФ с реальной угрозой эмболии легочной артерии. В связи с этим у больных ОВТФ с НДСТ после операции Троянова-Тренделенбурга целесообразно в максимально сжатые сроки, не далее чем через 1-2 месяца, тотчас после купирования явлений острого воспаления, выполнить второй этап хирургического лечения – флебэктомию, на фоне антикоагулянтной терапии.

При возникновении клинических признаков рецидива ОВТФ у больных с НДСТ даже с минимальными проявлениями на голени целесообразно выполнить ультразвуковое дуплексное сканирование вен обеих нижних конечностей для исключения распространения тромботических масс на перфорантные вены, а также заинтересованности глубоких вен.

Напротив, у больных ОВТФ без НДСТ не следует торопиться с выполнением флебэктомии после операции Троянова-Тренделенбурга. Принимать решение относительно второго этапа хирургического лечения у пациентов без НДСТ целесообразно не ранее, чем через 6-8 месяцев, поскольку более чем у 78,5% больных за этот период отмечается существенное уменьшение диаметра БПВ, а также ПВ с восстановлением функциональной состоятельности их клапанного аппарата и спонтанной ликвидацией горизонтального венозного рефлюкса. Продленной антикоагулянтной терапии не требуется.

Операция Троянова-Тренделенбурга у 78,5% больных без НДСТ способствует регрессу клинических проявлений ВБВНК, является

окончательным методом хирургического лечения варикозной болезни вен нижних конечностей, второго этапа не требуется.

Учитывая выявленные морфологические закономерности большой подкожной вены у больных основной группы, а также изменения реологических и коагуляционных свойств крови и их взаимосвязь с фенотипическими признаками дисплазии, мы проанализировали возможность прогнозирования рецидива ОВТФ на основании анализа фенотипа.

В результате проведенного анализа был разработан способ прогнозирования рецидива варикотромбофлебита, заключающийся в том, что определяют кифоз, сколиоз, плоскостопие, легко возникающие гематомы, положительный «тест запястья», положительный «тест большого пальца», миопию, гиперрастяжимость кожи, диастаз прямых мышц живота, бледность кожи, геморрой, астенический тип конституции, неправильный прикус, и при наличии шести и более признаков прогнозируют рецидив варикотромбофлебита в отдаленном периоде после выполнения операции Троянова-Тренделенбурга (заявка о выдаче патента РФ № 2019108472 от 23.03.2019 г.).

Предложенный способ открывает перспективы для разработки целенаправленных лечебных мероприятий, направленных на коррекцию образа жизни, лечение дисплазии, предотвращение рецидива острого варикотромбофлебита, улучшение качества жизни.

В результате проведенного исследования установлено, что недифференцированная дисплазия соединительной ткани имеет существенное значение в патогенезе острого варикотромбофлебита, оказывает влияние на его клиническое течение и результаты хирургического лечения.

В связи с этим выбирать хирургическую тактику у больных острым восходящим варикотромбофлебитом следует с учетом наличия недифференцированной дисплазии соединительной ткани путем анализа фенотипических признаков, что позволяет улучшить результаты лечения.

## ВЫВОДЫ

1. Выделена совокупность фенотипических признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани, позволяющая прогнозировать варианты клинического течения острого варикотромбофлебита.

2. Клиническое течение острого варикотромбофлебита у больных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани отличается склонностью к прогрессированию тромботического процесса с несоответствием проксимальной границы тромба уровню местных клинических проявлений у 40,3% больных, рецидив заболевания развивается у 32,8% больных.

3. У больных острым восходящим варикотромбофлебитом с недифференцированной дисплазией соединительной ткани в стенке большой подкожной вены обнаруживаются морфологические признаки, свидетельствующие о дистрофических процессах, снижающих прочность ее соединительнотканного каркаса, обеспечивающих условия для прогрессирования варикозного ремоделирования венозной стенки, выявляются нарушения реологических и коагуляционных свойств крови, что создает патогенетическую основу для развития острого варикотромбофлебита и его рецидива.

4. У 83,6% больных острым восходящим варикотромбофлебитом с недифференцированной дисплазией соединительной ткани после операции Троянова-Тренделенбурга отмечается прогрессирование хронической венозной недостаточности конечности, что свидетельствует о необходимости выполнения второго этапа хирургического лечения – флебэктомии. У 78,5% больных острым восходящим варикотромбофлебитом без недифференцированной дисплазии соединительной ткани после операции Троянова-Тренделенбурга отмечается существенное уменьшение диаметра большой подкожной вены, а также перфорантных вен, происходит регресс клинических проявлений хронической венозной недостаточности конечности, что позволяет отказаться от выполнения флебэктомии.

5. Разработан метод прогнозирования рецидива острого варикотромбофлебита после операции Троянова-Тренделенбурга на основании анализа фенотипических признаков недифференцированной дисплазии соединительной, позволяющий дифференцированно подходить к определению тактики хирургического лечения.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У всех больных острым восходящим варикотромбофлебитом целесообразно проводить обследование фенотипических признаков для выявления недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

2. При выявлении недифференцированной дисплазии соединительной ткани целесообразно проводить обследование и лечение больного в условиях стационара, для динамического наблюдения и ультразвукового контроля состояния проксимальной части тромба, поскольку местные проявления варикотромбофлебита у 40,3% не соответствуют реальному распространению тромба в большой подкожной вене в проксимальном направлении, что создает угрозу тромбоэмболии легочной артерии.

3. Больные острым варикотромбофлебитом с недифференцированной дисплазией соединительной ткани после операции Троянова-Тренделенбурга нуждаются в диспансерном наблюдении для своевременного выявления и адекватной коррекции нарушений реологических и коагуляционных свойств крови для предотвращения рецидива заболевания, улучшения результатов лечения.

4. Для прогнозирования рецидива острого варикотромбофлебита после операции Троянова-Тренделенбурга целесообразно производить исследование фенотипических признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани, при этом наличие шести и более признаков, таких как: кифоз, сколиоз, плоскостопие, легко возникающие гематомы, положительный «тест запястья», положительный «тест большого пальца», миопия, гиперрастяжимость кожи, диастаз прямых мышц живота, бледность кожи, геморрой, астенический тип конституции, неправильный прикус свидетельствует о высокой вероятности рецидива ОВТФ, в связи с чем показано выполнение флебэктомии через 1-2 месяца, тотчас после купирования явлений острого воспаления.

5. У всех больных острым восходящим варикотромбофлебитом с недифференцированной дисплазией соединительной ткани после операции

Троянова-Тренделенбурга целесообразно выполнить второй этап хирургического лечения – флебэктомия, в максимально ранние сроки, на фоне антикоагулянтной терапии, поскольку высока вероятность возникновения рецидива острого варикотромбофлебита, а также прогрессирования варикозной трансформации подкожных вен, что позволяет сократить длительность хирургического вмешательства, уменьшить его травматичность, сократить сроки лечения.

6. У больных острым восходящим варикотромбофлебитом без недифференцированной дисплазии соединительной ткани после операции Троянова-Тренделенбурга нецелесообразно торопиться с выполнением флебэктомии, следует максимально использовать возможности консервативной терапии. Принимать решение относительно второго этапа хирургического лечения у пациентов с острым варикотромбофлебитом без недифференцированной дисплазии соединительной ткани целесообразно не ранее чем через 6-8 месяцев, поскольку более чем у 78,5% за этот период отмечается существенное уменьшение диаметра большой подкожной вены, а также перфорантных вен с восстановлением функциональной состоятельности их клапанного аппарата и спонтанной ликвидацией горизонтального венозного рефлюкса.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АЧТВ	- активированное частичное тромбопластиновое время
БПВ	- большая подкожная вена
ВБВНК	- варикозная болезнь вен нижних конечностей
ДДСТ	- дифференцированная дисплазия соединительной ткани
ИБС	- ишемическая болезнь сердца
МНО	- международное нормализованное отношение
МПВ	- малая подкожная вена
НДСТ	- недифференцированная дисплазия соединительной ткани
НМГ	- низкомолекулярные гепарины
ОВТФ	- острый варикотромбофлебит
ОКГ	- оранжевый красный голубой
ПВ	- перфорантная вена
РКИ	- рандомизированные клинические исследования
СФС	- сафено-фemorальное соустье
ТГВ	- тромбоз глубоких вен
ТПВ	- тромбоз поверхностных вен
ТЭЛА	- тромбоэмболия легочной артерии
ХВНК	- хроническая венозная недостаточность конечностей
ШИК	- шифф-йодная кислота
СЕАР	- Clinical Etiologic Anatomic Pathophysiologic

**УКАЗАТЕЛЬ ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Андрияшкин, В. В. Лечение острого варикотромбофлебита / В. В. Андрияшкин, А. В. Андрияшкин, Т. В. Бычкова // Флебология. - 2008. - Т. 2. - № 2. - С. 49-52.
2. Бебуришвили, А. Г. Отдаленные результаты срочной радикальной венэктомии при остром варикотромбофлебите в бассейне большой подкожной вены / А. Г. Бебуришвили, А. В. Шаталов, А. А. Шаталов // Флеболимфология. Спец. выпуск. VI Конф. Ассоциации флебологов России. - М. - 2006. - С. 73-74.
3. Бебуришвили, А. Г. Ультразвуковая семиотика эмболоопасных тромбов в стволе большой подкожной вены / А. Г. Бебуришвили, А. В. Шаталов, А. А. Шаталов, А. А. Смирнова // Перинатальная диагностика. - 2006. - № 4. - С. 24-25.
4. Богачев, В. Ю. Тромбофлебит (тромбоз поверхностных вен): современные стандарты диагностики и лечения // В. Ю. Богачев, Б. В. Болдин, О. В. Дженина, В. Н. Лобанов / Амбулаторная хирургия. - 2016. - № 3-4. - С. 16-23.
5. Боева, Ф. Х. Тактика хирургического лечения больных с восходящим варикотромбофлебитом нижних конечностей: Дис. ... канд. мед. наук / Ф. Х. Боева. - Нальчик, 2017. - 133 с.
6. Бокерия, Л. А. Современные тенденции диагностики и лечения варикотромбофлебита (обзор литературы) / Л. А. Бокерия, С. И. Прядко, А. В. Сергеев // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания. - 2008. - Т. 9. - № 6. - С. 64-69.
7. Борисов, В. А. Значение ультразвукового дуплексного сканирования для выбора тактики хирургического лечения при тромбозах вен нижних конечностей / В. А. Борисов // Флебология. - 2014. - № 2. - С. 83.
8. Борсов, М. Х. Хирургическая тактика лечения больных с острым варикотромбозом / М. Х. Борсов, М. В. Михайличенко // Новые

технологии. - 2014. - № 2. - С. 45-48.

9. Брюшков, А. Ю. О возможной роли эндотелиальной дисфункции в развитии острого венозного тромбоза / А. Ю. Брюшков, П. В. Ершов, Н. А. Серегева, В. Ю. Богачев // Ангиология и сосудистая хирургия. - 2016. - № 1. - С. 91-96.
10. Бугаева, Е. В. Соединительнотканная дисплазия как междисциплинарная проблема / Е. В. Бугаева, Д. В. Васильев, О. В. Васильева / Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. - 2012. - № 2. - С. 17-19.
11. Василевский, В. П. Хирургическое лечение острого венозного подкожного тромбоза / В. П. Василевский, Г. В. Киселевский, Т. С. Жотковская // Военная медицина. - 2010. - № 1. - С. 73-75.
12. Веденский, А. Н. Варикозная болезнь / А. Н. Веденский. - Л: Медицина, 1983. - 208 с.
13. Волчкова, Н. С. Наследственные нарушения соединительной ткани: основные диспластические синдромы и фенотипы, тактика ведения больных / Н. С. Волчкова, С. Ф. Субханкулова, А. Ф. Субханкулова // Ульяновский медико-биологический журнал. - 2016. - № 1. - С. 8-16.
14. Гаврилов, С. Г. Приустьевая перевязка магистральных подкожных вен по поводу острого восходящего тромбофлебита: гарантия от легочной эмболии? / С. Г. Гаврилов, И. А. Золотухин, А. А. Пустовойт // Флебология. - 2011. - № 4. - С. 88-90.
15. Гаибов, А. Д. Важнейшие аспекты диагностики и лечения острого варикотромбофлебита / А. Д. Гаибов, О. Н. Садриев, Э. С. Джуракулов, Д. Д. Султанов // Вестник Авиценны. - 2016. - № 3 (68). - С. 95-103.
16. Голяк, Ю. В. Оценка факторов риска развития ТЭЛА при остром тромбофлебите подкожных вен нижних конечностей / Ю. В. Голяк // Научные стремления. - 2013. - № 3 (7). - С. 90-91.
17. Гурмач, М. А. Дисплазия соединительной ткани: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / М. А. Гурмач. - Ярославль, 2012. - 25 с.
18. Демидов, Р. О. Дисплазия соединительной ткани: современные подходы к

клинике, диагностике и лечению / Р. О. Демидов, С. А. Лапшина, С. П. Якупова // Практическая медицина. - 2015. - № 4-2. - С. 37-40.

19. Дзюбановский, И. Я. Клинико-диагностические критерии дисфункции соединительной ткани у больных варикозной болезнью вен нижних конечностей / И. Я. Дзюбановский, А. М. Продан // Хирург. - 2016. - № 3. - С. 36-41.
20. Ефимов, С. В. Особенности морфофункциональных показателей сердечно-сосудистой системы у мужчин молодого возраста с признаками дисплазии соединительной ткани / С. В. Ефимов, Д. В. Черкашин, А. Е. Аланичев // Известия Российской военно-медицинской академии. - 2017. - № 1. - С. 35-31.
21. Жакиев, Б. С. Активная хирургическая тактика при остром поверхностном тромбофлебите нижних конечностей / Б. С. Жакиев, Ж. О. Абди, Н. Е. Утеулин // Медицинский журнал Западного Казахстана. - 2012. - № 3 (35). - С. 124-125.
22. Затевахин, И. И. Послеоперационные венозные тромбоэмболические осложнения. Насколько реальна угроза? / И. И. Затевахин., М. Ш. Цициашвили, А. Д. Мишнев // Ангиолигия и сосудистая хирургия. - 2012. - № 8. - С. 17-21.
23. Захарьян, Е. А. Комплексная оценка роли синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани в генезе варикозной болезни вен нижних конечностей / Е. А. Захарьян // Кубанский научный медицинский вестник. - 2009. - № 6. - С. 47-50.
24. Захарьян, Е. А. Морфологические и фенотипические маркеры дисплазии соединительной ткани у больных с варикозной болезнью вен нижних конечностей / Е. А. Захарьян // Запорожский медицинский журнал. - 2013. - № 1. - С. 12-16.
25. Земцовский, Э. В. Какой смысл мы вкладываем в понятие «дисплазия соединительной ткани»? / Э. В. Земцовский // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. - 2013. - № 2. - С. 28-32.

26. Золотухин, И. А. Удаление варикозно–измененных притоков большой подкожной вены приводит к исчезновению рефлюкса по ее стволу (предварительные результаты проспективного исследования) / И. А. Золотухин, Е. И. Селиверстов, Е. С. Ан // Флебология. - 2014. - Т 2. - № 2. - С. 37-38.
27. Золотухин, И. А. Распространенность хронических заболеваний вен: результаты популяционного эпидемиологического исследования / И. А. Золотухин, Е. И. Селиверстов, Ю. М. Шевцов // Флебология. - 2016. - № 4. - С. 119-125.
28. Ильина, И. Ю. Варикозное расширение вен малого таза как одно из проявлений дисплазии соединительной ткани / И. Ю. Ильина, Ю. Э. Доброхотова, И. П. Тинченко // Российский вестник акушера гинеколога. - 2009. - № 2. - С. 40-42.
29. Кадурина, Т. И. Дисплазия соединительной ткани: путь к диагнозу / Т. И. Кадурина, Л. Н. Аббакумова // Вестник Ивановской медицинской академии. - 2014. - Т. 19. - № 3. - С. 5-11.
30. Кадурина, Т. И. Дисплазия соединительной ткани: Руководство для врачей / Т. И. Кадурина, В. Н. Горбунова. - М.: «ЭЛБИ», 2009. - 714 с.
31. Казанбаева, А. В. Дисплазия соединительной ткани / А. В. Казанбаева, В. А. Легостина, Е. Р. Ганеева // Международный студенческий научный вестник. - 2018. - № 4-2. - С. 252-256.
32. Калинин, Р. Е. Оценка эффективности и безопасности различных вариантов антикоагулянтной терапии при венозных тромбозах / Р. Е. Калинин, И. А. Сучков, А. С. Пшенников // Новости хирургии. - 2013. - № 4. - С. 416-423.
33. Калинин, Р. Е. Патогенез варикозной болезни: роль матриксных металлопротеиназ и ионов магния / Р. Е. Калинин, И. А. Сучков, А. А. Камаев, А. С. Пшенников // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. - 2017. - Т. 12. - № 1. - С. 88-91.
34. Кан, Н. Е. Современные представления о дисплазии соединительной ткани

- / Н. Е. Кан, В. Л. Тютюнников, М. И. Кесова, А. Е. Донников // Клиническая и экспериментальная медицина. Журнал им. акад. Б.В. Петровского. - 2016. - № 1. - С. 44-50.
35. Кириенко, А. И. Венозный тромбоз в практике терапевта и хирурга / А. И. Кириенко, Е. П. Панченко, В. В. Андрияшкин. - М.: Планида, 2012. - 340 с.
36. Кириенко, А. И. Острый тромбофлебит / А. И. Кириенко, А. А. Матюшенко, В. В. Андрияшкин // 2-е изд. перераб. и доп. - М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2019. - 120 с.
37. Клеменов, А. В. Номенклатура и алгоритм диагностики наследственных нарушений соединительной ткани / А. В. Клеменов // Клиницист. - 2015. - № 1. - С. 42-49.
38. Клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани (первый пересмотр) // Медицинский вестник Северного Кавказа. - 2018. - Т. 13. - № 1, 2. - С. 137-209.
39. Ковальчук, Л. Я. Дисфункция эндотелия и дисплазия соединительной ткани в развитии тромбоза глубоких вен / Л. Я. Ковальчук, И. К. Венгер, С. Я. Костив // Хирургия Украины. - 2010. - № 3 (35). - С. 5-9.
40. Кононова, Н. Ю. Качество жизни у пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / Н. Ю. Кононова, Т. Е. Чернышова // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. - 2016. - № 2. - С. 13-16.
41. Константинова, Г. Д. Практикум по лечению варикозной болезни / Г. Д. Константинова, П. К. Воскресенский, О. В. Гордеев. - М.: Профиль, 2009. - 192 с.
42. Константинова, Г. Д. Хронические заболевания вен и проблема коморбидности / Г. Д. Константинова, В. Ю. Богачев // Тез. докл. VIII Санкт-Петербургского венозного форума «Актуальные вопросы флебологии». - Санкт-Петербург. - 2015. - С. 21-22.
43. Корымасов, Е. А. Варикозная болезнь нижних конечностей в

- общехирургической практике / Е. А. Корымасов, В. Ю. Богачев, Е. П. Кривошеков. - М.: Самарский государственный медицинский университет МЗ России. - 2016. - с. 254.
44. Кричевский, Л. А. Низкомолекулярные гепарины в современной системе управления свертываемостью крови / Л. А. Кричевский // Доктор Ру. Анестезиология и реаниматология. Медицинская реабилитация. - 2015. - № 15. - С. 42-48.
45. Костив, С. Я. Неспецифическая дисплазия соединительной ткани - фактор риска развития послеоперационного тромбоза в венозной системе нижних конечностей / С. Я. Костив, И. К. Венгер, И. А. Ненашко // Хирург. - 2015. - № 9. - С. 9-13.
46. Ларионов, М. В. Эффективность антикоагулянтной терапии препаратом ривароксабан при лечении больных с сочетанным тромбозом поверхностных вен нижних конечностей и глубоких вен подколенно-берцового сегмента / М. В. Ларионов, Р. Х. Хафизьянова, О. В. Чуенков // Практическая медицина. - 2016. - № 4. - С. 115-117.
47. Лукина, Т. С. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани как социальная проблема / Т. С. Лукина // Научная дискуссия: инновации в современном мире. - 2015. - № 9 (40). - С. 87-91.
48. Ляшко, В. В. Диагностика и лечение острого восходящего варикотромбофлебита нижних конечностей у пациентов пожилого и старческого возраста / В. В. Ляшко, К. Л. Козлов, В. И. Ельсиновский // Успехи геронтологии. - 2009. - Т. 22. - № 3. - С. 448-453.
49. Магидов, Л. А. «Щадящая» хирургия острого варикотромбофлебита у геронтологических пациентов / Л. А. Магидов, С. С. Шагалов // Флебология. - 2012. - № 1. - С. 56-58.
50. Макарова, Н. П. Оценка морфофункционального состояния стенки вены при поверхностном тромбофлебите в динамике / Н. П. Макарова, А. В. Пешков, Н. Б. Крохина // Вестник Уральской медицинской академической науки. - 2009. - № 3 (26). - С. 29-33.

51. Макарова, Н. П. Тактика и результаты лечения восходящих форм поверхностного тромбоза / Н. П. Макарова, А. В. Пешков // Материалы пятой конференции ассоциации флебологов России. - Москва. - 2004. - С.78-79.
52. Малинин, А. А. Эффективность многофакторного лечения тромбоза глубоких вен нижних конечностей / А. А. Малинин, С. И. Прядко, А. А. Дюржанов // Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания. - 2016. - Т. 17. - № 3. - С. 66.
53. Марущак, Е. А. Методология ультразвукового исследования венозных тромбозов / Е. А. Марущак, А. Р. Зубарев, А. К. Демидова // Стационарозамещающие технологии: Амбулаторная хирургия. - 2016. - № 1-2. - С. 78-87.
54. Мащенко, Ю. В. Хирургическое лечение больных варикозной болезнью вен нижних конечностей с учетом недифференцированной дисплазии соединительной ткани: Дис. ... канд. мед. наук / Ю. В. Мащенко. - Ульяновск, 2015. - 127 с.
55. Мишалов, В. Г. Сравнительная оценка результатов радикального оперативного лечения больных острым варикотромбозом и варикозной болезнью нижних конечностей в проспективном трехлетнем наблюдении с использованием количественной шкалы VSS / В. Г. Мишалов, Л. Ю. Маркулан, С. В. Бейчук // Сердце и сосуды. - 2013. - № 2 (42). - С. 26-35.
56. Моисеев, С. В. Новые пероральные антикоагулянты в лечении венозных тромбозомболических осложнений / С. В. Моисеев // Флебология. - 2012. - Том. 6. - № 1. - С. 32-36.
57. Мурга, В. В. Особенности оперативного вмешательства у пациентов с дисплазией соединительной ткани / В. В. Мурга // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. - 2017. - Т. 19. - № 7. - С. 54-56.
58. Нарижный, М. В. Лечебно-диагностическая тактика при остром восходящем тромбозе подкожных вен нижних конечностей:

- Автореф. дис. ... канд. мед. наук / М. В. Нарижный. - Рязань, 2011. - 25 с.
59. Наумов, Е. К. Современный взгляд на этиологию, патогенез и методы диагностики варикозной болезни вен нижних конечностей / Е. К. Наумова, В. А. Иванов, Е. Е. Наумова // Хирург. - 2016. - № 11-12. - С. 83-90.
60. Нечаева, Г. И. Дисплазия соединительной ткани: сердечно-сосудистые изменения, современные подходы к диагностике и лечению / Г. И. Нечаева, А. И. Мартынов. - М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2017. - 400 с.
61. Нечаева, Г. И. Основы курации пациентов с дисплазией соединительной ткани в первичном звене здравоохранения / Г. И. Нечаева, О. В. Дрокина, А. И. Мартынов, Е. Н. Логинова // Терапия. - 2015. - № 1. - 29-36.
62. Николенко, Л. А. Патологические закономерности развития варикозного расширения вен при дисплазии соединительной ткани: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л. А. Николенко. - Екатеринбург, 2013. - 25 с.
63. Нузова, О. Б. Повышение эффективности диагностики и лечения острого варикотромбофлебита / О. Б. Нузова, Д. Б. Демин, М. Т. Авченко // Оренбургский медицинский вестник. - 2013. - Т. 1. - № 3. - С. 23-25.
64. Оппель, В. А. Лекции по клинической хирургии и клинической эндокринологии / В. А. Оппель. - Ленинград, 1931. - 295 с.
65. Орел, М. Г. Частота выявления тромбоза глубоких вен нижних конечностей при тромботическом поражении подкожных вен / М. Г. Орел // Новости хирургии. - 2015. - Т. 23. - № 1. - С. 63-69.
66. Пешков, А. В. Хирургическое лечение поверхностного тромбофлебита нижних конечностей. Особенности тактики при сочетании тромбоза поверхностных и глубоких вен: Дис. ... канд. мед. наук / А. В. Пешков. - Санкт-Петербург, 2009. - 148 с.
67. Подолинный, Г. И. Клинико-генеалогический метод в диагностике соединительнотканной недостаточности / Г. И. Подолинный, Я. И. Ковбасюк, М. С. Бурсак // Вестник Приднестровского университета. Серия:

Гуманитарные науки. - 2014. - Т. 2. - № 2 (47). - С. 51-59.

68. Покровский, А. В. Диагностика и лечение варикозной болезни / А. В. Покровский, А. В. Градусов, Р. А. Бредихин. - М.: РМАПО, 2013. - 125 с.
69. Покровский, А. В. Значение гипергомоцистеинемии при сосудистых заболеваниях / А. В. Покровский, Р. М. Догужиева // *Анналы хирургии.* - 2009. - № 1. - С. 20-23.
70. Покровский, А. В. Клиническая ангиология / А. В. Покровский. - М.: Медицина, 2004. - 1700 с.
71. Потапов, М. П. Варикозная болезнь вен нижних конечностей как проявление недифференцированной дисплазии соединительной ткани / М. П. Потапов, П. П. Потапов, Е. В. Ставер, Л. С. Мазепина // *Ангиология и сосудистая хирургия.* - 2016. - № 1. - С. 97-103.
72. Прасол, В. А. Хирургическое лечение острого варикотромбофлебита у больных пожилого и старческого возраста / В. А. Прасол // *Сердце и сосуды.* - 2010. - № 3 (31). - С. 82-86.
73. Прядко, С. И. Тактика хирургического лечения восходящих тромбозов большой и малой подкожных вен / С. И. Прядко, Е. А. Бжалава, А. А. Малинин // *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания.* - 2009. - Т. 10. - № 6. - С. 155.
74. Пустовойт, А. А. Сравнительная оценка кроссэктомии и антикоагулянтной терапии в предотвращении осложнений острого восходящего варикотромбофлебита большой подкожной вены: Дис. ... канд. мед. наук / А. А. Пустовойт. - М., 2014. - 100 с.
75. Ройтман, Е. В. Принципы индивидуализации терапии и профилактики венозных тромбозэмболических осложнений / Е. В. Ройтман // *Флебология.* - 2014. - 8(2). - С 14-19.
76. Ронами, В. Г. Лечение больных с варикозной болезнью ассоциированной со слабостью соединительной ткани: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В. Г. Ронами. - М., 2008. - 42 с.

77. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен // Флебология. - 2018. - № 3. - С. 147-240.
78. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений // Флебология. - 2015. - Т. 9. - Вып. 2. - № 4 - С. 1-52.
79. Русин, В. И. Венозная гемодинамика в условиях острого варикотромбофлебита большой подкожной вены / В. И. Русин, В. В. Корсак, П. А. Болинжар // Украинский журнал хирургии. - 2014. - № 2. - С. 15-21.
80. Сабадош, Р. В. Тромбозы сафено-бедренного и сафено-подколенного соединений / Р. В. Сабадош // Украинский журнал хирургии. - 2014. - № 1. - С. 30-34.
81. Савельев, В. С. Территория безопасности от венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений: промежуточные итоги второго этапа проекта / В. С. Савельев, А. И. Кириенко, В. В. Андрияшкин, И. А. Золотухин // Флебология. - 2013. - № 4. - С. 4-8.
82. Савельев, В. С. Болезни магистральных вен / В. С. Савельев, Э. П. Думпе, Е. Г. Яблоков. - М.: Медицина, 1972. - 440 с.
83. Сапелкин, С.В. Хронические заболевания вен: функция клапанов и лейкоцитарно-эндотелиальное взаимодействие, возможности фармакотерапии / С. В. Сапелкин, И. Е. Тимина, А. С. Дударева // Ангиология и сосудистая хирургия. - 2017. - Т. 23. - № 3. - С. 89-97.
84. Сапелкин, С.В., Левин А.В. Продленная профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений (ВТЭО): кому она показана и как проводить? / С. В. Сапелкин, А. В. Левин // Ангиология и сосудистая хирургия. - 2016. - Т. 22. - № 2. - С. 180-187.
85. Сахарюк, А. П. Флотирующие тромбозы бассейна нижней полой вены в результате варикозной болезни нижних конечностей / А. П. Сахарюк, Е. С. Тарасюк, А. Н. Веретенников, В. В. Шимко // Тез. докл. VIII Санкт-Петербургского венозного форума «Актуальные вопросы флебологии. -

Санкт-Петербург. - 2015. - С. 41-42.

86. Свистунов, А. А. Клиническое течение варикозной болезни у больных с различной степенью выраженности дисплазии соединительной ткани / А. А. Свистунов, О. А. Царев, Г. Н. Маслякова, Ю. В. Мащенко // Саратовский научно-медицинский журнал. 2009. - Т. 5. - № 2. - С. 261-266.
87. Сметанина, М. А. Генетические основы хронических заболеваний вен нижних конечностей: обзор современных представлений / М. А. Сметанина, А. С. Шадрин, И. А. Золотухин, М. Л. Филипенко // Флебология. - 2016. - Т. 10. - № 4.- С. 199-213.
88. Смовженко, В. И. Диагностика и лечение острого варикотромбофлебита у людей пожилого и старческого возраста / В. И. Смовженко // Сердце и сосуды. - 2010. - № 2(30). - С. 105-113.
89. Смолиенко, В. М. Проявления синдрома дисплазии соединительной ткани у больных трофическими язвами при хронической венозной недостаточности нижних конечностей / В. М. Смолиенко // Дерматология и венерология. - 2010. - № 3(49). - С. 20-33.
90. Смольнова, Т. Ю. Клинико-патогенетические аспекты опущения и выпадения внутренних половых органов и патологии структур тазового комплекса у женщин при дисплазии соединительной ткани. Тактика ведения: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Т. Ю. Смольнова. - М., 2009. - 42 с.
91. Сон, Д. А. Радикальное хирургическое лечение острого варикотромбофлебита: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Д. А. Сон. - Москва, 2005. - 21 с.
92. Стойко, Ю. М. Об эмбриогенезе венозной системы нижних конечностей человека / Ю. М. Стойко, К. В. Мазайшвили // Флебология. - 2010. - № 1. - С. 4-10.
93. Стойко, Ю. М. Современные подходы к лечению заболеваний вен нижних конечностей / Ю. М. Стойко, К. В. Мазайшвили, С. С. Акимов // Ангиология: инновационные технологии в диагностике и лечении

- заболеваний сосудов. II Международный медицинский научно-практический форум. - Челябинск. - 2013. - С. 75-76.
94. Студенникова, В. В. Механизмы развития и особенности варикозной болезни вен нижних конечностей в детском и молодом возрасте / В. В. Студенникова, Л. О. Севергина, А. Н. Дзюндзя, И. А. Коровин // Архив патологии. - 2017. - № 4. - С. 56-60.
95. Стяжкина, С. Н. Дисплазия соединительной ткани у больных хирургического профиля / С. Н. Стяжкина, Т. Е. Чернышова, М. Ю. Сметанин // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. - 2017. - Т. 19. - № 12. - С. 281-284.
96. Суховатых, Б. С. Механизмы развития и склерохирургическая технология лечения острого поверхностного варикотромбофлебита / Б. С. Суховатых, А. В. Середицкий, М. Б. Суховатых // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. - 2013. - Т. 172. - № 4. - С. 49-53.
97. Суховатых, Б. С. Результаты применения пероральных антикоагулянтов при лечении больных с венозными тромбоэмболическими осложнениями / Б. С. Суховатых, А. В. Середицкий, В. Ф. Мурадян // Ангиология и сосудистая хирургия. - 2017. - Том 23. - № 2. - С. 82-87.
98. Сушков, С. А. Сравнительный анализ морфологических изменений в глубоких венах при разных формах варикозной болезни / С. А. Сушков, О. Д. Мяделец, Г. Д. Коробов // Флебология. - 2012. - № 3. - С. 46-51.
99. Счастливец, И. В. Ривароксабан при лечении острого тромбоза поверхностных вен: первый опыт применения / И. В. Счастливец, К. В. Лобастов, М. В. Ларионов, А. К. Лебедев // Хирург. - 2016. - № 11-12. - С. 73-82.
100. Тимофеева, Е. П. Современные представления о синдроме недифференцированной дисплазии соединительной ткани / Е. П. Тимофеева, Т. В. Карцева, Т. И. Рябиченко, Г. А. Скосырев // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2012. - Т. 57. - № 4-1. - С. 112-116.
101. Троянов, А. А. Случай изолированной перевязки большой подкожной

- вены / А. А. Троянов // Больничная газета Боткина. - 1891. - № 3. - С. 73-77.
102. Тюрин, А. В. Роль фенотипов дисплазии соединительной ткани в оценке риска развития соматической патологии / А. В. Тюрин, Р. А. Давлетшин, Р. М. Муратова // Казанский медицинский журнал. - 2014. - Т. 95. - № 4. - С. 501-505.
103. Ухов, Ю. И. Гистологическая интерпретация степени тяжести дисплазии соединительной ткани в клинической практике / Ю. И. Ухов, И. С. Собенников, С. Я. Котанс, А. А. Черенков // Российский медико-биологический вестник им. академика И. П. Павлова. - 2014. - № 4. - С. 29-34.
104. Фадеева, Т. С. Оксипролин как главный маркер у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / Т. С. Фадеева // Приоритетные направления развития науки и образования. - 2016. - № 1 (8). - С. 94-95.
105. Форстер, О. В. Взаимосвязь между варикозной болезнью нижних конечностей, выраженностью дисплазии соединительной ткани и фибрилляцией предсердий у пациентов с ишемической болезнью сердца / О. В. Форстер, О. А. Царев, Ю. Г. Шварц // Ангиология и сосудистая хирургия. - 2006. - № 2. - С. 17-21.
106. Царев, О. А. Особенности клинического течения варикозной болезни у больных с дисплазией соединительной ткани / О. А. Царев, Ю. В. Мащенко, М. О. Царева // Ангиология и сосудистая хирургия. - 2013. - Т. 19. - № 2 (приложение). - С. 415-417.
107. Цуканов, Ю. Т. Дисплазия соединительной ткани как морфофункциональная основа формирования флебопатии и варикозной болезни / Ю. Т. Цуканов, А. Ю. Цуканов // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. - 2002. - Т. 1. - № 3. - С. 44-47.
108. Цуканов, Ю. Т. Биохимические, иммунологические и патоморфологические особенности варикозной болезни вен у больных недифференцированной дисплазией соединительной ткани / Ю. Т.

- Цуканов, А. Ю. Цуканов, Т. В. Притыкина // Казанский медицинский журнал. - 2007. - Т. 88. - № 5. - С. - 132-137.
109. Цуканов, Ю. Т. Мониторинг состояния проксимальной части тромба при консервативном лечении больных варикотромбофлебитом / Ю. Т. Цуканов, А. Ю. Цуканов, А. И. Николайчук // Ангиология и сосудистая хирургия. - 2015. - Т. 21. - № 4. - С. 64-68.
110. Цуканов, Ю. Т. Результаты комплексной терапии у пациентов с тромбозом подкожных вен / Ю. Т. Цуканов, А. И. Николайчук // Медицина и образование в Сибири. - 2015. - № 2. - С. 12.
111. Чернооков, А. И. Выбор метода лечения больных с варикозной трансформацией ствола малой подкожной вены / А. И. Чернооков, А. А. Ларионов, Е. В. Подколзин // Анналы хирургии. - № 2. - 2014. - С. 29-33.
112. Чернооков, А. И. Хирургическое лечение варикозно измененных притоков подкожных вен / А. И. Чернооков, А. Ю. Котаев, П. Е. Вахратьян // Ангиология и сосудистая хирургия. - 2013. - Том 19. - № 4. - С. 77-81.
113. Черняков, А. В. Современные аспекты лечения пациентов с острым тромбофлебитом поверхностных вен нижних конечностей / А. В. Черняков // РМЖ. - 2016. - № 8.- С. 519-522.
114. Чуриков, Д. А. Ультразвуковая диагностика болезней вен. Руководство для практикующих врачей, 2-е изд., испр., и доп. / Д. А. Чуриков. - М: Литтерра, 2015. - 176 с.
115. Шабунин, А. В. Сравнение эффективности хирургической и консервативной тактики при остром восходящем варикотромбофлебите большой подкожной вены бедра / А. В. Шабунин, С. Г. Гаврилов, А. А. Пустовойт // Флебология. - 2013. - № 2. - С. 10-14.
116. Шагалов, С. С. Хирургическая тактика при острых варикотромбофлебитах у лиц пожилого и старческого возраста: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / С. С. Шагалов. - Смоленск, 2013. - 25 с.
117. Шаталов, А. В. Гемодинамический механизм развития острого варикотромбофлебита голени в бассейне большой подкожной вены / А. В.

- Шаталов, А. Г. Бебуришвили, А. А. Шаталов, А. А. Шабанов // Флебология. - 2010. - Т. 4. - № 3. - С. 34-38.
118. Швальб, П. Г. Специализированная профилактика тромбоэмболии легочной артерии / П. Г. Швальб, С. А. Бирюков, И. А. Сучков, Р. Е. Калинин. - Рязань, 2010. – 118 с.
119. Швальб, П. Г. Флебоцентез – миниинвазивный способ лечения острого тромбоза подкожных вен / П. Г. Швальб, А. Е. Качинский, М. В. Парижский // Флебология. - 2009. - Т. 3. - № 3. - С. 23-25.
120. Шевченко, Ю. Л. Клиническая флебология / Ю. Л. Шевченко, Ю. М. Стойко - М.: ДПК Пресс, 2016. - 256 с.
121. Яковлев, В. М. Дисплазия соединительной ткани в практике врачей первичного звена здравоохранения: руководство для врачей / В. М. Яковлев, Г. И. Нечаева, А. И. Мартынов, И. А. Викторова. - М.: КСТ Интерфорум, 2016. - 380 с.
122. A systematic review of the pharmacological management of aortic root dilation in Marfan syndrome / V. Thakur, N. Rankin, L. Hartling, et al. // *Cardiology in the young*. - 2013. - Vol. 23. - P. 568-581.
123. Ageno, W. Safety and effectiveness of oral rivaroxaban versus standard anticoagulation for the treatment of symptomatic deep-vein thrombosis (XALIA): an international, prospective, non-interventional study / W. Ageno, L. Mantovani, S. Haas // *Lancet Haematol*. - 2016. - Vol. 3. - № 1. - P. 12 - 21.
124. Allaert, F. A. Metaanalysis of the impact of the principal venoactive drugs agents on malleolar venous edema // F. A. Allaert // *Angiol*. - 2012. - Vol. 31. - № 4. - P. 310 -315.
125. Analysis of the association between an insertion/deletion polymorphism within the 3' untranslated region of COL1A2 and chronic venous insufficiency / Y. Jin, G. Xu, J. Huang, et al. // *Annals. of Vascular Surgery*. - 2013. - 27. - № 7. - P. 959-963.
126. Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF-beta receptor / B. Loeys, U. Schwarze, T. Holm, B. Callewaert, et al. // *N. Engl. J. Med*. - 2006. -

Vol. 355. - № 8. - P. 788-798.

127. Annual diagnosis rate of superficial vein thrombosis of the lower limbs: the STEPH community based study / P. Frappe, A. Buchmuller-Cordier, L. Bertoletti, et al. // *J. Thromb. Haemost.* - 2014. - Vol. 12. - № 6. - P. 831-838.
128. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report / C. Kearon, E. Akl, J. Ornelas, et al. // *Chest.* - 2016. - Vol. 149. - № 2. - P. 315-352.
129. Anwar, M. Review of Familial, Genetic, and Congenital Aspects of Primary Varicose Vein Disease / M. Anwar, K. Georgiadis, J. Shalhoub, et al. // *Circulation Cardiovascular Genetics.* - 2012. - Vol. 5. - № 4. - P 460-466.
130. Aunapuu, M. Histopathological changes and expression of adhesion molecules and laminin in varicose veins / M. Aunapuu, A. Arend // *Vasa.* - 2005. - Vol. 34. - № 3. - P. 5.
131. Bahl, V. A. Validation study of a retrospective venous thromboembolism risk scoring method / V. Bahl, H. Hu, P. Henke // *Ann. Surg.* - 2010. - Vol. 251. - № 2. - P. 344-350.
132. Bates, S. M. Superficial venous thrombosis: recognizing the risk / S. M. Bates // *Blood.* - 2013. - Vol. 122. - № 6. - P. 4159-4160.
133. Bauersachs, R. M. Diagnosis and treatment of superficial vein thrombosis / R. M. Bauersachs // *Haemostaseologie.* - 2013. - Vol. 33. - № 3. - P. 232-240.
134. Beighton, R. Inherited disorders of sceleton, Churchill livigstone / R. Beighton // *Edinburg.* - 1988. - № 2. - P. 403-433.
135. Bembenek, J. Early strokerelated deep venous thrombosis: risk factors and influence on outcome / J. Bembenek, M. Karlinski, A. Kobayashi, A. Czlonkowska // *J. Thromb. Thrombolysis.* - 2011. - Vol. 32. - № 1. - P. 96-102.
136. Bharath, V. Genetic polymorphisms of vein wall remodeling in chronic venous disease: a narrative and systematic review / V. Bharath, S. Kahn, A. Lazo-Langner // *Blood.* - 2014. - Vol. -124. - № 8. - P. 1242-1250.
137. Biomolecular mechanisms in varicose veins development / O. Segiet, M. Brzozowa, A. Piecuch, et al. // *Annals of Vascular Surgery.* - 2015. - Vol. 29. -

- № 2. - P. 377-384.
138. Blondon, M. Fondaparinux for isolated superficial vein thrombosis of the legs: a cost-effectiveness analysis / M. Blondon, M. Righini, H. Bounameaux, D. Veenstra // *Chest*. - 2012. - № 3. - P. 321-329.
139. Boudin, E. Genetic control of bone MASS / E. Boudin, I. Fijalkowski, G. Hendrickx // *Molecular and Cellular Endocrinology*. - 2016. - Vol. 432. - P. 3-13.
140. Busse, L. W. Submassive Pulmonary Embolism / L. W. Busse, J. S. Vourlekis // *Crit. Care. Clin*. - 2014. - Vol. 30. - № 4. - P. 447-473.
141. Carnero-Vidal, L. G. Anticoagulant treatment for superficial venous thrombosis / L. G. Carnero-Vidal, S. A. Rahbun, T. W. Wakefield // *Dis. Mo*. - 2010. - Vol. - 56. - № 3. - P. 574-581.
142. Chronic Venous Insufficiency: Dysregulation of Collagen Synthesis / P. Sansilvestri-Morel, A. Rupin, C. Badier-Commander, et al. // *Angiology*. - 2003. - Vol. 54. - P. 13-18.
143. Clement, D. L. Superficial vein thrombosis: more dangerous than anticipated / D. L. Clement // *Phlebology*. - 2013. - Vol. 20. - № 4. - P. 188-192.
144. Cohen, S. Ehlers-Danlos hypermobility type in an adult with chronic pain and fatigue: a case study / S. Cohen, F. Markham // *Clin. Case. Rep*. - 2017. - Vol. 5. - № 8. - P. 248-1251.
145. Comerota, A. Pathogenesis of venous ulcer / A. Comerota, F. Lurie // *Seminars in Vascular Surgery*. - 2015. - Vol. 28. - № 1. - P 6-14.
146. Cornu-Thenard, A. Importance of the Familial Factor in Varicose Disease / A. Cornu-Thenard, P. Boivin, J. Baud, I. De Vincenzi // *The Journal of Dermatologic Surgery and Oncology*. - 1994. - Vol. 20. - № 5. - P. 318-326.
147. Cosmi, B. Management of superficial vein thrombosis / B. Cosmi // *J. Thromb. Haemost*. - 2015. - Vol. 13. - № 7. - P. 1175-1183.
148. Cunningham, R. Venous thromboembolism prophylaxis guideline compliance: medication charts / R. Cunningham, A. Murray J. Byrne // *Irish. Journal of Medical Science*. - 2015. - Vol. 184. - P. 469-474.

149. Dahlback, B. The – protein C anticoagulant system in stamatoyannopoulos / B. Dahlback, J. Stenflo // The molecular basis of blood diseases. Philadelphia. - 1994. - P. 599-628.
150. Dalsing, M. C. Maturation of the treatment of the refluxing great saphenous vein: the role of open surgery / M. C. Dalsing // International Angiology. - 2007. - Vol. 26. - № 2. - P. 21.
151. Decousus, H. Fondaparinux for the treatment of superficial-vein thrombosis in the legs / H. Decousus // N. Engl. J. Med. - 2010. - Vol. 363. - № 13. - P. 1222-1232.
152. Decousus, H. Spontaneous acute superficial vein thrombosis of the legs: do we really need to treat? / H. Decousus, L. Bertolotti, P. Frappe // J. Thromb. Haemost. - 2015. - № 13 - P. 230-237.
153. Dewar, C. Incidence of deep vein thrombosis in patients diagnosed with superficial thrombophlebitis after presenting to an emergency department outpatient deep vein thrombosis service / C. Dewar, S. Panpher // Emerg. Med. J. - 2010. - Vol. 27. - № 10. - P. 758-761.
154. Di Nisio, M. Risk of major bleeding in patients with venous thromboembolism treated with rivaroxaban or with heparin and vitamin K antagonists / M. Di Nisio, W. Ageno, A. Rutjes // Thromb. Haemost. - 2016. - Vol. 115. - № 2. - P. 424-432.
155. Dodd, H. The pathology and surgery of the veins of the lower limbs / H. Dodd, F. Cockett // Edinburg London - New York. - 1976. - 333 p.
156. Epidemiology, diagnosis, treatment and management of superficial vein thrombosis of the legs / H. Decousus, P. Frappe, S. Accassat, et al. // Best Pract. Res. Clin. Haematol. - 2012. - Vol. 25. - № 3. - P. 275 - 284.
157. Esmon, C. T. Protein C. Progress in Hemostasis and thrombosis / C. T. Esmon // Grune Avnd strattion. Orlando. - 1984. - Vol. 7. - P. 25.
158. Evaluation of pain associated with chronic venous insufficiency in Spanish postmenopausal women. Menopause / M. Aguilar-Ferrandiz, A. Castro-Sanchez, G Mataran-Penarrocha, et al. // Angiol. - 2015. - Vol. 22 - № 1. - P. 88-95.

159. Felsenrelch, F. Die «ideale» Thrombectomie als Behandlungsmethode der blanden venösen thrombosen (phlebothrombosen) / F. Felsenrelch // *Bruns Beitr. Klin. Chir.* - 1956. - Vol. 192. - № 1. P. 7-41.
160. Finazzi, G. Direct oral anticoagulants in rare venous thrombosis / G. Finazzi, W. Ageno // *Intern. Emerg. Med.* - 2016. - Vol. 11. - № 2. - 167-170.
161. Fitts, M. Hemodynamic shear stress and endothelial dysfunction in hemodialysis access / M. Fitts, D. Pike, K. Anderson, Y. Shiu // *Open Urol. Nephrol. J.* - 2014. - Vol. 7. - № 1. - P. 33-44.
162. Frappe, P. Annual diagnosis rate of superficial vein thrombosis of the lower limbs: the lower limbs: the STEPH community – based study / P. Frappe // *J. Tromb. Haemost.* - 2014. - Vol. 1. - № 6. - P. 831-838.
163. Functional polymorphism rs1024611 in the MCP1 gene is associated with the risk of varicose veins of lower extremities / A. Shadrina, M. Smetanina, K. Sevostianova, et al. // *J. of Vasc. Surgery: Venous and Lymphatic Disorders.* - 2017. - Vol. 5. - № 4. - P. 561-566.
164. Generalized Hyperalgesia in Children and Adults Diagnosed With Hypermobility Syndrome: Discriminative Analysis / M. Scheper, V. Pacey, L. Rombaut, et al. // *Arthritis Care Res. (Hoboken).* - 2017. - Vol. 69. - № 3. P. 421-429.
165. Grant, Y. Genetics in chronic venous disease / Y. Grant, S. Onida, A. Davies // *Phlebology: The Journal of Venous Disease.* - 2016. - № 2. - P. 23-29.
166. Greig, S. Dabigatran Etexilate: A Review of Its Use in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism and Prevention of Venous Thromboembolism Recurrence / S. Greig, K. McKeage // *Drugs.* - 2014. - Vol. 74. - № 15. - P. 1785-1800.
167. Griffin, J. H. Reevaluation of total, free and bound protein S and C and C4b-binding protein levels in plasma anticoagulated with citrate or hirudin / J. H. Griffin, A. A. Gruder, J. A. Fernandez // *Blood.* - 1992. - Vol. 79. - P. 3203-3211.

168. Guidance for the practical management of the direct oral anticoagulants (DOACs) in VTE treatment / A. E. Burnett, C. E. Mahan, S. R. Vazquez, et al. // *J. Thromb. Thrombolysis*. - 2016. - Vol. 41. - № 1. - P. 206-232.
169. Hauge, M. Genetics of Varicose Veins of the Lower Extremities / M. Hauge, J. Gundersen // *Human Heredity*. – 1969. - Vol. 19. - № 5. P. 573-580.
170. Heit, J. A. The epidemiology of venous thromboembolism / J. A. Heit, F. A. Spencer, R. H. White // *J. Thromb. Thrombolysis*. - 2016. - Vol. 41. - № 1. - P. 3-14.
171. Heritability of chronic venous disease / A. Fiebig, P. Krusche, A. Wolf, et al. // *Hum. Genet.* - 2010. - Vol. 127. - № 6. - P. 669-674.
172. Jeanneret, C. Superficial venous thrombosis. A review / C. Jeanneret S. Brunner, C. Jeanneret // *Hautarzt*. - 2012. – Vol. 63. - № 8.- P. 609-615.
173. Kalodiki, E. Superficial vein thrombosis: a consensus statement / E. Kalodiki // *Int. Angiol.* - 2012. - Vol. 31. - № 3. - P. 203-216.
174. Kalodiki, E. Superficial venous thrombosis and venous thromboembolism: a large, prospective epidemiologic study / E. Kalodiki // *Ann Int Med.* - 2010. - Vol. 152. - № 4. - P. 218-224.
175. Karathanos, C. Recurrence of superficial vein thrombosis in patients with varicose veins / C. Karathanos // *Phlebology*. - 2016. - № 3. - P. 489-495.
176. Kitchens, C. S. How I treat superficial venous thrombosis / C. S. Kitchens // *Blood*. - 2011. - Vol. 117. - № 1. - P. 39-44.
177. Kucukguven, A. Matrix metalloproteinases as potential targets in the venous dilation associated with varicose veins / A. Kucukguven, R. Khalil // *Curr. Drug. Targets*. - 2013. - Vol. 14. - № 3. P. 287-324.
178. Litzendorf, M. Superficial venous thrombosis: disease progression and evolving treatment approaches / M. Litzendorf, B. Satiani // *Vasc. Health. Risk. Manag.* - 2011. - Vol. 7. - P. 569-575.
179. Mantha, S. Indirect comparison of dabigatran, rivaroxaban, apixaban and edoxaban for the treatment of acute venous thromboembolism / S. Mantha, J. Ansell // *J. Thromb. Thrombolysis*. - 2015. - Vol. 39. - № 2. - P. 155 - 165.

180. Mendoza, E. Superficial Vein Thrombosis / E. Mendoza, C. Lattime // Duplex Ultrasound of Superficial Leg Springer. - 2014. - P. 217-225.
181. Mosca, M. Defining undifferentiated connective tissue diseases: a challenge for rheumatologists / M. Mosca, C. Tani, S. Bombardieri // Lupus. - 2008. - Vol. 17. - № 4. - P. 278-280.
182. Mutations in promoter region of thrombomodulin and venous thromboembolic disease / L. Le Flem, V. Picard, J. Emmerich, et al. // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. - 1999. - Vol. 19. - № 4. - P. 1098-1104.
183. Naik, B. Clinico-histopathological study of varicose vein and role of matrix metalloproteinases-1, matrix metalloproteinases-9 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in varicose vein formation / B. Naik, M. Kumar, A. Khanna, P. Suman // Indian. J. Pathol. Microbiol. - 2016. - Vol. 59. - № 1. - P. 25-30.
184. Nasr, H. Superficial thrombophlebitis (superficial venous thrombosis) / H. Nasr, J. Scriven. – BMJ, 2015. - 350 p.
185. Novel mutation in FBN1 causes ectopia lentis and varicose great saphenous vein in one Chinese autosomal dominant family / Q. Fu, P. Liu Q. Lu, et al. // Molecular Vision. - 2014. - Vol. 20. - P. 812-821.
186. Nielsen, H. K. Superficial thrombophlebitis. Etiology, diagnosis and treatment / H. K. Nielsen, S. E. Husted // Ugeskr Laeger. - 2008. - Vol. 170. - № 26. - P. 2346-2348.
187. Open surgical treatment for postthrombotic syndrome / C. Behrendt, F. Heidemann, H. Rieb, et al. // Phlebology. - 2016. - Vol. 31. - № 1. - P. 48-55.
188. Oral contraceptives and venous thromboembolism; a systematic review and meta-analysis / L. Manzoli, C. De Vito, C. Marzuillo, et al. // Drug. Sat. - 2012. - Vol. - 35. - P. 191-205.
189. Pearson, G. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute and National Marfan Foundation Working Group on research in Marfan syndrome and related disorders / G. Pearson, R. Devereux, B. Loeys // Circulation. - 2008. - Vol. 118. - № 7. - P. 785-791.
190. Perioperative management of direct oral anticoagulants: not much evidence

- but several different approaches / L. Stebelski, J. Brichant, L. Pierard, et al. // *Rev. Med. Liege.* - 2014. - Vol. - 69. - № 12. - P. 671-679.
191. Perrin, M. Pharmacological treatment of primary chronic venous disease: rationale, results and unanswered questions / M. Perrin, A. Ramelet // *Europ. J. of Vascular and Endovascular Surg.* - 2011. - Vol. 41. - № 1. - P. 117-125.
192. Pfisterer, L. Pathogenesis of varicose veins - lessons from biomechanics / L. Pfisterer, G. König, M. Hecker, T. Korff // *Vasa.* - 2014. - Vol. 43. - № 2. - P. 88-99.
193. Pistorius, M. Chronic Venous Insufficiency: The Genetic Influence / M. Pistorius // *Angiology.* - 2003. - № 54. - P. 5-12.
194. Pocock, E. Cellular and molecular basis of venous insufficiency / E. Pocock, T. Alsaigh, R. Mazor, G. Schmid-Schonbein // *Vascular Cell.* - 2014. - Vol. 6. - № 1. P. 39-44.
195. Polymorphisms of MMP9 and TIMP2 in patients with varicose veins / A. Kunt, S. Isbir, U. Gormus, et al. // *In Vivo.* - 2015. - Vol. 29. - № 4. - P. 461-465.
196. Pomero, F. A clinical score to rule out the concomitant presence of deep vein thrombosis in patients presenting with superficial vein thrombosis: The ICARO study / F. Pomero // *Thromb. Res.* - 2015. - Vol. 136. - № 5. - P. 938-942.
197. Poulidakis, K. P. Prospective analysis of incidence, extent and chronicity of lower extremity venous thrombosis / K. P. Poulidakis, A. P. Gasparis, N. A. Labropoulos // *Phlebology.* - 2014. - Vol. 29. - № 1 - P. 37-42.
198. Predictive factors for concurrent deep-vein thrombosis and symptomatic venous thromboembolic recurrence in case of superficial venous thrombosis / J. Galanaud, C. Genty, M. Sevestre // *The OPTIMEV study. Thromb Haemost.* - 2011. - Vol. 105. - № 1. - P. 31-39.
199. Prevention of venous thromboembolism The Seventh ACCR Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy / W. H. Geerts, G. F. Pineo, J. A. Heit, et al. // *Chest.* 2004. - Vol. 126. - № 3. P. 338-400.
200. Quere, I. Superficial venous thrombosis and compression ultrasound imaging /

- I. Quere // J. Vasc. Surg. - 2012. - Vol. 56. - № 4. - P. 1032-1038.
201. Rich, K. Iliofemoral deep vein thrombosis: Percutaneous endovascular treatment options / K. Rich // J. Vasc. Nurs. - 2015. - Vol. 33. - № 2. - P. 47-53.
202. Salnikova, L. Biological findings from the PheWAS catalog: focus on connective tissue-related disorders (pelvic floor dysfunction, abdominal hernia, varicose veins and hemorrhoids) / L. Salnikova, M. Khadzhieva, D. Kolobkov // Human Genetics. - 2016. - Vol. 135. - № 7. - P. 779-795.
203. Schoevaerdt, J. Programme for detecting chronic venous insufficiency in Belgium / J. Schoevaerdt, I. Staelens // Phlebology. - 2007. - Vol. 22. - № 4. P. 171-178.
204. Schul, M. W. Superficial Venous Thrombophlebitis / M. W. Schul // Phlebology, Vein Surgery and Ultrasonography. - 2014. - Vol. 5. - P. 259-279.
205. Scott, G. Superficial vein thrombosis: a current approach to management / G. Scott, A. Mahdi, R. Alikhan // Br. J. Haematol. - 2015. - Vol. 168. - P. 639-645.
206. Somatic activating PIK3CA mutations cause venous malformation / N. Limaye, J. Kangas, A. Mendola, et al. // Am. J. Hum. Genet. - 2015. - Vol. 97. - № 6. - P. 914-921.
207. Spirkoska, A. Time course and the recanalization rate of superficial vein thrombosis treated with low-molecular-weight heparin / A. Spirkoska, M. Jezovnik, P. Poredos // Angiology. - 2015. - Vol. 66. - №4. - P. 381-386.
208. Stein, P. D. Obesity as a risk factor in venous thromboembolism / P. D. Stein, A. A. Beemath R. E. Olson // Am. J. Med. - 2005. - Vol. 118. - № 9. - P. 978-980.
209. Stratifying the risk of venous thromboembolism in otolaryngology / A. G. Shuman, H. M. Hu, C. J. Pannucci, et al. // Otolaryngol. Head Neck Surg. - 2012. - Vol. 146. - № 5. - P. 719-724.
210. Superficial vein thrombosis treated for 45 days with rivaroxaban versus fondaparinux: rationale and design of the SURPRISE / S. Werth, R Bauersachs, H Gerlach, et al. // J. Thromb Thrombolysis. - 2016. - Vol. 42. P. 197-204.

211. Superficial vein thrombosis treated for 45 days with rivaroxaban versus fondaparinux: rationale and design of the SURPRISE trial / S. Werth, R. Bauersachs, H. Gerlach, et al. // *J. Thromb. Thrombolysis*. - 2016. - Vol. 42. - P. 197-204.
212. Superficial venous thrombosis: prevalence of common genetic risk factors and their role on spreading to deep veins / G. Milio, S. Siragusa, C. Minà, et al. // *Thromb. Res.* - 2008. - Vol. 123. - P. 194.
213. Sushkou, S. Expression of the proinflammatory marker CD34 in varicose leg veins / S. Sushkou, I. Samsonava, M. Galishevich // *Phlebologie*. - 2015. - Vol. 44. - № 1. - P. 19-23.
214. TGF in vascular wall pathology: unraveling chronic venous insufficiency pathophysiology / P. Serralheiro A. Soares, C. Costa Almeida, et al. // *Int. J. Mol. Sci.* - 2017. - Vol. 18. - № 12. - P. 25-34.
215. The evaluation of a novel technique to treat saphenous vein incompetence: preclinical animal study to examine safety and efficacy of a new vein occlusion device / A. Farber, A. Belenky, M. Malikova, et al. // *Phlebology*. - 2014. - Vol. 29. - P. 16-24.
216. Thromboembolic complications following a first isolated episode of superficial vein thrombosis: a cross-sectional retrospective study / L. N. Bell, R. L. Berg, J. R. Schmelzer, et al. // *J. Thromb. Thrombolysis*. - 2016. - Vol. 42. - № 145. - P. 1-7.
217. Tissue remodeling investigation in varicose veins / S. Ghaderian, Z. Khodaii // *Int. J. Mol. Cell. Med.* - 2012. - Vol. 1. - № 1. - P. 50-61.
218. Tofts, L. J. The differential diagnosis of children with joint hypermobility: a review of the literature / L. J. Tofts, E. J. Elliott, C. F. Munns // *Pediatr. Rheumatol. Online J.* - 2009. - Vol. 5. - P. 1-7.
219. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis / S. Schulman, A. Kakkar, S. Goldhaber, et al. // *Circulation*. - 2014. - № 129. - № 7. - P. 764-772.
220. Treatment of superficial vein thrombosis to prevent deep vein thrombosis and

- pulmonary embolism: a systematic review / I. M. Wichers, M. A. Di Nisio, H. R. Büller, et al. // *Haematologica*. - 2005. - Vol. 90. - P. 672-677.
221. Unusual deep vein thrombosis sites: magnetic resonance venography in patients with negative compression ultrasound and symptomatic pulmonary embolism / T. Gary, K. Steidl, K. Belaj, et al. // *Phlebology*. - 2014. - Vol. 29. - P. 25-29.
222. Van Montfoort, M. L. Anticoagulation beyond direct thrombin and factor Xa inhibitors: indications for targeting the intrinsic pathway? / M. L. Van Montfoort, J. C. Meijers // *Thromb. Haemost.* - 2013. - Vol. 110. - № 2. - P. 223-232.
223. Virchow, R. Neuer fall von todlicher emboli der lungenarterie / R. Virchow // *Arch. Pathol. Anat.* - 1856. - Vol. 10. - P. 225-228.
224. Werth, S. Superficial vein thrombosis treated for 45 days with rivaroxaban versus fondaparinux: rationale and design of the SURPRISE trial / S. Werth // *J. Thromb. Thrombolysis*. - 2016. - Vol. 42. - № 2. - P. 197-204.
225. Whilatch, N. L. Thrombophilias: When should we test and how does it help? / N. L. Whilatch, T. L. Orfel // *Semin Respir Crit Care Med*. - 2008. - Vol. 29. - P. 27-36.
226. Wu, S. Conditional overexpression of connective tissue growth factor disrupts postnatal lung development / S. Wu, A. Platteau, S. Chen // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* - 2010. - Vol. 42. - № 5. - P. 552-563.
227. Zoller, B. Venous thromboembolism and varicose veins share familial susceptibility: a nationwide family study in Sweden / B. Zoller, J. Ji, J. Sundquist, K. Sundquist // *Journal of the American Heart Association*. - 2014. - № 4. - P. 850 - 859.