

## СТАНДАРТИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ

# Лечение хронической венозной недостаточности нижних конечностей<sup>1</sup>

## Часть I

### Патофизиология и экономические аспекты

**Х**роническая венозная недостаточность (ХВН) нижних конечностей часто характеризуется симптомами, возникающими в результате структурных или функциональных расстройств венозной системы. Симптомы включают боль, тяжесть в ногах, судороги, зуд, парестезии, отечность и синдром усталости ног, а также косметическую проблему. К симптомам относятся телеангиэктазии, ретикулярные и варикозные вены, отек и такие изменения кожи, как пигментация, липодерматосклероз, дерматит и, в конечном счете, образование язвы [91, 95].

ХВН обычно вызывается первичными изменениями венозной стенки и клапанов и/или вторичными расстройствами вследствие тромбоза глубоких вен (ТГВ), который может привести к рефлюксу, обструкции. Редко врожденные пороки развития приводят к ХВН [16].

История болезни и осмотр не всегда выявляют природу и степень основных нарушений. Поэтому используют несколько диагностических методов для определения анатомического расширения и функциональной степени обструкции и/или рефлюкса, а также дисфункции помпы икроножной мышцы. Трудности в определении приоритета исследования и интерпретации результатов стимулировали обобщение данных обследований пациентов с ХВН [127]. Настоящий документ создан для детализации сегодняшних понятий о ХВН и принципов ее лечения.

<sup>1</sup> Разработано Американским Венозным форумом, Американским Колледжем флебологии, Европейским венозным форумом, Международным союзом ангиологии, Сердечно-сосудистым образовательным и научным трастом (Великобритания), Кипрским образовательным и научным трастом сердечно-сосудистых заболеваний, Международным союзом флебологии. Печатается с сокращениями. International Angiology, 2008, Vol. 27.

Стаття надійшла до редакції 5 травня 2010 р.

Мішалов Володимир Григорович, д. мед. н., проф., зав. кафедри 01023, м. Київ, вул. Шовковична, 39/1. Тел. (44) 255-15-60

#### Патофизиология

##### *Изменения в поверхностных и глубоких венах*

Варикозные вены — общее проявление ХВН и, как полагают, результат патологической растяжимости соединительной ткани в стенке вены. У стенок вен пациентов с варикозом эластичность отличается от таковой у людей без такой патологии [38, 172].

Первичная варикозная дилатация вен и повреждение клапана развиваются без предшествующего ТГВ, вторичная же является последствием ТГВ или, реже, поверхностного тромбофлебита. Реканализация может дать начало относительной обструкции и рефлюксу в глубоких, поверхностных и перфорантных венах [51]. Приблизительно у 30 % пациентов с глубоким венозным рефлюксом, видимым на сонограмме, развивается первичная клапанная несостоятельность, а не вследствие посттромботических нарушений [11, 13, 16, 38, 51, 67, 68, 95, 100, 120, 127, 136, 172]. В редких случаях венозный рефлюкс происходит из-за агенеза или аплазии. Варикозные изменения вен могут также быть вызваны тазовым рефлюксом вен и без несостоятельности сафенофemorального соустья, вен бедра или перфорантных вен голени. Ретроградный рефлюкс в овариальных, тазовых, влагалищных, пудендалных или ягодичных венах может быть также связан с клиническими симптомами и симптомами тазового застоя [41, 66, 97, 145].

После ТГВ непосредственный лизис тромба за дни или недели и восстановление просвета за месяцы или годы может наблюдаться у 50–80 % пациентов [84, 112, 132]. Быстрый лизис, как правило, связан с более высоким уровнем компетентности венозных клапанов [53, 84]. Он также зависит от распространения тромба и его локализации [161]. Неадекватное восстановление просвета после ТГВ может привести к обструкции оттока.

Реже его причинами бывают экстрамуральная компрессия (обычно из-за компрессии общей подвздошной вены общей подвздошной артерией), внутрипросветные изменения [30, 39, 65, 114, 124], а еще реже — врожденный агенез или гипоплазия [63].

Большинство посттромботических симптомов возникает из-за венозной гипертензии вследствие клапанной несостоятельности и/или обструкции оттока. Венозная гипертензия увеличивает трансмуральное давление в посткапиллярном сосуде, что приводит к повреждению капилляра кожи, липодерматосклерозу и в конечном счете — к образованию язвы [23].

Частота посттромботического синдрома после ТГВ имеет большой разброс (35–69 % через 3 года и 49–100 % через 5–10 лет) и зависит от распространения и локализации тромбоза, а также от лечения [3, 72, 83, 90, 108, 118, 119, 128, 150, 160, 162]. У пациентов и с хронической обструкцией, и с рефлюксом самая высокая частота изменений кожи или образования язвы [83], риск ипсилатерального посттромботического синдрома более высок у больных с рецидивным тромбозом и часто связывается с врожденной или приобретенной тромбофилией [26, 110, 137, 141]. По данным недавних исследований, изменения кожи или образование язвы были менее частыми (4–8 % через 5 лет) у больных с проксимальным тромбозом и объяснялись адекватной антикоагуляцией, ранней мобилизацией и компрессионной терапией [28].

#### ***Несостоятельность перфорантных вен***

Несостоятельность перфорантных вен (НПВ) можно определить как сброс крови из системы глубоких вен в поверхностный кровоток по венам, прободающим глубокую фасцию. Поток в НПВ часто двунаправлен. Он направлен наружу во время мышечного сокращения и внутрь — во время расслабления. У большинства пациентов с первичными неосложненными варикозными венами кровоток направлен внутрь от поверхностного к глубокому. Однако при тяжелом повреждении глубоких вен, особенно с сохраняющейся обструкцией глубокой вены, поток в основном направлен наружу [7, 18].

НПВ может развиваться из-за поверхностного и/или глубокого венозного рефлюкса, но редко бывает единственным симптомом [46, 98, 123]. Степень НПВ, их диаметр, объемный кровоток и его скорость зависят от клинической выраженности ХВН независимо от сопутствующей несостоятельности глубоких вен [7, 37, 48, 49, 151, 152, 173]. У 10 % пациентов, чаще женщин, с клиникой 1–2-й степени по СЕАР имеется несафенный поверхностный венозный рефлюкс в сочетании с необычной локализацией НПВ [91].

#### ***Молекулярные механизмы, повреждающие венозную стенку***

Как упомянуто выше, эластичность варикозных вен отличается от таковой нормальных вен [38, 172]. Соотношение между коллагеном I и коллагеном III изменено, как и кожные фибробласты у тех же самых пациентов, что позволяет предположить системное нарушение с генетическим генезом [142].

Активация лейкоцита, его адгезия и миграция через эндотелий в результате стресса повреждения [17, 117, 166] ведут к воспалению, изменениям в венозной стенке и клапанах [16, 131, 154, 155]. Уменьшение стресса также стимулирует продукцию опухолевого фактора роста  $\beta$  (ОФР- $\beta_1$ ) через активацию эндотелиальных и гладкомышечных клеток (ГМК), вызывая миграцию ГМК в интиму и последующую пролиферацию. Фибробласты распространяются и синтезируют матричную металлопротеиназу (ММП) в количествах, которые перекрывают эффект тканевых ингибиторов металлопротеиназы (ТИМП). Результаты дисбаланса ММП/ТИМП проявляются деградацией эластина и коллагена [10, 117]. Это может проявиться гипертрофией и атрофией венозных сегментов и деструкцией клапанов, как наблюдается в варикозных венах [10, 103, 117]. Изменения венозной стенки и патологическое венозное растяжение препятствуют закрытию лепестков клапана, что заканчивается рефлюксом.

#### ***Изменения микроциркуляции в результате венозной гипертензии***

Такие методы, как лазерная доплерография [14, 149], чрескожная оксиметрия [61], внутритканевая капилляроскопия [19], микролимфография [21] и биопсия кожи [78, 101], позволили изучить изменения микроциркуляции кожи конечностей при ХВН.

У больных с венозной гипертензией капилляры становятся заметно расширенными, удлинненными и извилистыми, особенно на участках кожи с гиперпигментацией и липодерматосклерозом. Эти изменения связаны с увеличенным микрокапиллярным кровотоком [103, 146] в дерме и сниженным в питающих капиллярах [55, 56]. Удивительная особенность кожи пациентов с венозной гипертензией — формирование «ореола» вокруг расширенных капилляров, наблюдаемых при капилляроскопии. Это связано с микроотеком, скоплением перикапиллярно фибрина [29] и других белков, которые препятствуют нормальному питанию клеток кожи, что создает условия для образования язвы. Микролимфангиопатия [20, 102] и миграция лейкоцитов наружу усиливают микроотек и воспаление [143, 156, 163, 165, 167]. Как последующий феномен, капиллярные тромбозы последовательно приводят к сокращению капилляров, питающих кожу, и снижению напряжения

кислорода [19–22, 29, 55, 56, 78, 101, 102, 143, 146, 156, 163, 165, 167], застойному дерматиту и кожному фиброзу.

Механизмы, модулирующие активацию лейкоцитов, функции фибробластов и кожные внеклеточные матричные альтерации, были фокусом исследований в 1990-х годах. Как указано выше, ХВН, вызванная постоянной венозной гипертензией, приводит к хроническому воспалению. Есть гипотеза, что первичное повреждение — трансудация макромолекул (то есть фибриногена и  $\alpha_2$ -макроглобулина) и эритроцитов в кожный интерстиций [32, 33, 78, 104]. Продукты деградации эритроцитов и внутритканевая белковая трансудация — мощные хемоаттрактанты, которые проявляются как начальный основной сигнал хронического воспаления, ответственный за активацию лейкоцитов. Эти цитохимические изменения приводят к увеличению экспрессии межклеточной молекулы адгезии 1 (МКМА-1) на эндотелиальных клетках микрокапилляра, наблюдаемого при кожной биопсии [135, 169]. МКМА-1, активирующаяся молекула адгезии, используется макрофагами, лимфоцитами и тучными клетками для диапедеза.

#### **Регуляция цитокина и фиброз ткани**

Как указано выше, ХВН характеризуется активацией лейкоцитов, изменениями ткани и кожным фиброзом. Эти физиологические процессы схожи с патологическими состояниями с участием ОФР- $\beta_1$ . Он присутствует в патологических количествах в дерме пациентов с ХВН, и его количество увеличивается с тяжестью болезни [133], ОФР- $\beta_1$  секретруется внутритканевыми лейкоцитами и связывается кожными фибробластами и внеклеточными матричными белками. Альфа- и бета-рецепторы тромбоцитов — производного фактора роста (РТПФР- $\alpha$  и РТПФР- $\beta$ ) — и сосудистый эндотелиальный фактор роста были также идентифицированы в дерме пациентов с ХВН [134]. Установлено, что эти молекулы регулируют активацию лейкоцитов, капиллярную пролиферацию и внутритканевую отек при ХВН путем повышенной адгезии молекул, приводящей к активации лейкоцитов, диапедезу и пуску химических медиаторов [133].

#### **Функции фибробластов кожи**

Изменения в фенотипическом поведении фибробластов из краев венозной язвы наблюдались при сравнении их с фибробластами, полученными при ипсилатеральной биопсии нормальной кожи бедра у того же пациента [71]. Продукция коллагена фибробластами была увеличена на 60 % в здоровой коже, тогда как фибробласты венозной язвы не реагировали. Отсутствие реакции у фибробластов язвы связано с четырехкратным уменьшением рецепторов ОФР- $\beta_1$  2-го типа [71]. Это результат уменьшения фосфорилиции субстратов

рецептора ОФР- $\beta_1$ , белка SMAD 2-го и 3-го типа так же, как и p42/44 митоген-активированных протеинкиназ [85], и уменьшения продукции коллагена и фибронектина фибробластами венозной язвы по сравнению с нормальными контрольными группами [77].

Пролиферативная реакция фибробластов при ХВН снижается при развитии болезни [93]. А фенотипически фибробласты венозных язв становятся морфологически похожими на стареющие фибробласты.

#### **Роль матричных металлопротеиназ и их ингибиторов в ХВН**

Толчок к развитию венозной язвы и механизмов, ответственных за их медленное заживление, не до конца изучен. Заживление раны — поэтапный процесс, который включает воспаление, реэпителизацию, матричное депонирование и ремоделирование ткани. Матричное депонирование и модернизация ткани — процессы, которыми управляют матричные металлопротеиназы и тканевые ингибиторы матричных металлопротеиназ. В общем активность ММП и ТИМП вызвана временно в ответ на экзогенные сигналы, такие как различные протеазы, цитокины или факторы роста, взаимодействие матрикса клетки и нарушения межклеточных связей. Количество желатиназы ММП-2 и ММП-9 так же, как и ТИМП-1, увеличено в выпотах венозных язв по сравнению с таковыми в острых ранах [31]. Однако исследования биопсии дали различные результаты. У Negroy и соавторы сообщили, что уровни ММП-1, -2 и ТИМП-1 увеличены у больных с липодерматосклерозом по сравнению с нормой [75]. В последующем исследовании биопсии венозных язв пациентов показали увеличенные уровни активной формы ММП-2 по сравнению с нормой [74]. То, какие матричные металлопротеиназы вовлечены и как они активизированы и отрегулированы, в настоящее время не ясно. Вероятно, что ММП-2 может быть активизирована активатором плазминогена урокиназы. У Negroy и соавторы наблюдали увеличение уровня плазминогена урокиназы в мРНК и содержания белка в венозных язвах по сравнению с нормальной кожей [76].

#### **Актуальность проблемы**

Ранние эпидемиологические исследования показали, что ХВН оказывает значительное социально-экономическое влияние в западных странах из-за высокой распространенности, стоимости диагностики и лечения, а также потери трудоспособности [1, 88]. Варикозные вены обнаруживают у 25–33 % женщин и 10–20 % взрослых мужчин [2,

5, 25, 40, 45, 54, 59, 64, 140, 153, 168]. Во Фремингемском исследовании частота развития варикозных вен ежегодно составляла 2,6 % у женщин и 1,9 % у мужчин [27], а отек и изменения кожи, такие как гиперпигментация и экзема, из-за ХВН встречаются у 3–11 % населения.

Венозные язвы встречаются приблизительно у 0,3 % взрослого населения в западных странах [8, 12, 27, 42, 73, 99, 107, 111, 126, 168], а распространенность активных и излеченных язв составляет приблизительно 1 % [125, 170]. По данным бразильской системы безопасности, заживление венозных язв происходит позднее у больных низких социальных слоев и у одиноких людей [60], а ХВН — 14-я по частоте причина временного отсутствия работы и 32-я — постоянной инвалидности и общественной финансовой помощи [47].

Некоторые ранние исследования были основаны либо на клиническом исследовании, либо только на анкетных опросах. Использовались различные методы определения тяжести заболевания вен, и в группы рандомизации входили больные разных возрастных групп, то есть было трудно сравнить эпидемиологические данные. Введение классификации СЕАР в середине 1990-х и улучшение диагностических методов позволило сопоставлять данные исследований. Так, в недавних исследованиях во Франции [35], Германии [138] и Польше [82] использовали классификацию СЕАР (см. ниже), чтобы дифференцировать различные классы ХВН, даже если критерии выбора были разными.

### *Социально-экономические аспекты*

Значительное социально-экономическое воздействие ХВН обусловлено большим количеством больных, высокой стоимостью исследований и лечения и осложненным течением, а также такими последствиями болезни, как снижение качества жизни и потеря работоспособности. Проблема усугубляется тем, что ХВН является прогрессирующим заболеванием и имеет склонность к рецидивам.

Меры, направленные на уменьшение величины проблемы, включают понимание масштаба, важности ранней диагностики и лечения, тщательный выбор методов диагностики, точность в выборе лечения, основанного на клинической эффективности и стоимости.

### *Затраты*

Прямые затраты связаны с затратами на оплату труда медицинских работников, медсестер и работников вспомогательных служб, затратами на исследования и лечение в больнице или амбулаторно. Косвенные затраты касаются потери работоспособности. Также нужно учитывать стоимость человеческих страданий, что может быть определено количественно по результатам исследования качества жизни. Одни только затраты на оплату тру-

да медперсонала существенны: 22 % рабочего времени медсестер тратится на уход за язвами [69]. Ежегодные затраты на ХВН составляют от 600—900 млн евро в западноевропейских странах [81, 94, 139], что соответствует 1–2 % всего бюджета здравоохранения, до 2,5 млрд евро в США [115]. Часто затраты на лечение включают средства, выделяемые государствами на компенсацию, и зависят от правительственной политики [6].

Стоимость флеботропных препаратов, назначаемых как альтернатива компрессионному белью для облегчения тяжести в ногах, боли и отека у женщин, длительно стоящих или сидящих на работе, обуславливает значительные расходы: 63,2 млн евро в Испании, 25 млн евро в Бельгии, 457 млн евро во Франции [24, 159], что составляет 3,8 % стоимости всех оплачиваемых лекарств. Два очень похожих обзора в Германии [158] и Франции [105, 106] показали, что почти 50 % населения в возрасте старше 15 лет сообщили о проблемах с венами ног, из них 90,3 % купили флеботропные лекарственные средства: из них 71 % женщин, 30 % которых «страдающие ожирением, относительно низкопривилегированные в отношении возраста, профессионального статуса, часов работы, условий труда, дохода и здоровья».

Косвенные затраты на лечение болезни вен в терминах потерянных рабочих дней указаны как «самый важный фактор стоимости» в 1990 г. в Германии, составляя 270 млн евро [50]. В США венозные язвы влекут за собой потерю 2 млн рабочих дней в год [115]. Во Франции в 1991 г. 6,4 млн дней работы были потеряны в связи с заболеванием вен [92].

Эти затраты выше, чем на лечение артериальной болезни.

### *Качество жизни*

Хорошее качество жизни (ХКЖ) было определено Всемирной организацией здравоохранения как «состояние полного физического, умственного и социального благополучия» [79]. ХКЖ отражает восприятие пациентом «благополучия» в любое время. Таким образом, это важный элемент в общем обследовании любого пациента. У любой болезни есть последствия для качества жизни. Таким образом, мера ХКЖ — также мера «стоимости» любой болезни в терминах человеческого страдания. Это также значительно помогает оценить восприятие пациентом результата любого лечения.

С помощью различных анкетных данных установлено, что качество жизни снижается с развитием заболеваний вен [4, 9, 79, 80, 86, 88, 96, 121, 164]. Точно так же улучшение состояния после лечения влияет на качество жизни [15, 79, 80, 109, 164]. Существует отчетливая связь между ХКЖ и серьезностью ХВН и ее тяжестью по классификации СЕАР [79].

### Рентабельность профилактики и лечения

Потребность в уменьшении стоимости лечения ХВН очевидна.

Два главных и дорогостоящих проявления ХВН — варикоз вен с изменениями кожи и образованием язвы или без них. В настоящее время нет возможности предотвратить начало развития варикозных вен. Однако известны факторы риска, некоторые из которых доказаны (например, ожирение), а многие — нет (наследственность, пол, беременность, возраст). Много исследований было проведено, чтобы предотвратить ХВН, развивающуюся у больных с ранними варикозными венами или после венозного тромбоза, а также в направлении предотвращения венозной язвы, что окажет сильное влияние на человеческие и социально-экономические затраты.

Выбор адекватного исследования показал [127], что дуплексное ультразвуковое сканирование затратное, но его применение оправдано с точки зрения соотношения цена/эффект [89, 171].

Госпитализация дорогостоящая. Например, лечение венозной язвы стоит в 24 раза больше в больнице, чем дома [57]. Понимание этого факта способствовало развитию амбулаторного сегмента лечения, такого как хирургия одного дня, для удале-

ния варикозных вен и домашнего лечения ТГВ в определенных случаях. Профилактика и лечение венозного тромбоза вне больницы оказались не только такими же клинически эффективными, как в больнице, но и более рентабельными [144]. Было также показано, что лечение венозных язв в специализированных центрах с установленным протоколом лечения очень рентабельно и позволяет сократить период их заживления по сравнению с лечением в неспециализированных центрах без протокола [52, 57, 115, 148]. Наиболее рентабельный метод лечения венозных язв — это простые перевязки и эластическая компрессия [34, 36, 43, 44, 58, 62, 70, 113, 115, 116, 122, 129, 130, 147, 157]. Исследование [44] продемонстрировало, что компрессионный трикотаж с высокой степенью сжатия был более рентабельным, чем трикотаж с умеренным сжатием для предотвращения рецидива язвы [87].

Многие женщины, страдающие ХВН, считают, что их симптомы связаны с плохими условиями труда, которые и привели к нетрудоспособности. Вероятно, простые изменения условий труда, такие как обеспечение высоких табуретов, адекватных периодов отдыха, а также элементарные медицинские рекомендации очень перспективны в плане снижения стоимости лечения [4, 105, 106].

Подготовили В.Г. Мишалов, Н.Ю. Литвинова

### Литература

1. Abenham L., Clement D., Norgren L. The management of chronic venous disorders of the leg: An evidence-based report of an international Task Force // *Phlebology*.— 1999.— 14.— P. 1–126.
2. Abramson J.H., Hopp C., Epstein L.M. The epidemiology of varicose veins. A survey in western Jerusalem // *J. Epidemiol. Community Health*.— 1981.— 35.— P. 213–217.
3. Akesson H., Brudin L., Dahlstrom J.A. et al. Venous function assessed during a 5 year period after acute ilio-femoral venous thrombosis treated with anticoagulation // *Eur. J. Vasc. Surg.*— 1990.— 4.— P. 43–48.
4. Allaert F.A., Cazaubon M., Causse C. et al. Venous disease and ergonomics of female employment // *Int. Angiol.*— 2005.— 24.— P. 265–271.
5. Allan P.L., Bradbury A.W., Evans C.J. et al. Patterns of reflux and severity of varicose veins in the general population-Edinburgh Vein Study // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*— 2000.— 20.— P. 470–477.
6. Allegra C. Chronic venous insufficiency: the effects of healthcare reforms on the cost of treatment and hospitalisation- an Italian perspective // *Curr. Med. Res. Opin.*— 2003.— 19.— P. 761–769.
7. Al-Mulhim A.S., El-Hoseiny H., Al-Mulhim F.M. et al. Surgical correction of main stem reflux in the superficial venous system: does it improve the blood flow of incompetent perforating veins? // *World J. Sum.*— 2003.— 27.— P. 793–796.
8. Andersson E., Hansson C., Swanbeck G. Leg and foot ulcer prevalence and investigation of the peripheral arterial and venous circulation in a randomised elderly population. An epidemiological survey and clinical investigation // *Acta Derm. Venerol.*— 1993.— 73.— P. 57–61.
9. Augustin M., Dieterle W., Zschocke I. et al. Development and validation of a disease-specific questionnaire on the quality of life of patients with chronic venous insufficiency // *Vasc.*— 1997.— 26.— P. 291–301.
10. Badier-Commander C., Verbeuren T., Lebard C. et al. Increased TIMP/MMP ratio in varicose veins: a possible explanation for extracellular matrix accumulation // *J. Pathol.*— 2000.— 192.— P. 105–112.
11. Bailar J.C., 3rd. The practice of meta-analysis // *J. Clin. Epidemiol.*— 1995.— 48.— P. 149–157.
12. Baker S.R., Stacey M.C., Jopp-McKay A.G. et al. Epidemiology or chronic venous ulcers // *Br. J. Surg.*— 1991.— 78.— P. 864–867.
13. Bauer G. The etiology of leg ulcers and their treatment by resection of the popliteal vein // *J. Inter. Chir.*— 1948.— 8.— P. 937–967.
14. Belcaro G., Grigg M., Rulo A., Nicolaides A. Blood flow in the perimalleolar skin in relation to posture in patients with venous hypertension // *Ann. Vasc. Surg.*— 1989.— 3.— P. 5–7.
15. Benigni J.P., Sadoun S., Allaert F.A., Vin F. Efficacy of Class 1 elastic compression stockings in the early stages of chronic venous disease. A comparative study // *Int. Angiol.*— 2003.— 22.— P. 383–392.
16. Bergan J.J., Schmid-Schonbein G.W., Smith P.D. et al. Chronic venous disease // *N. Engl. J. Med.*— 2006.— 355.— P. 488–498.
17. Bergan J.J., Schmid-Schonbein G.W., Takase S. Therapeutic approach to chronic venous insufficiency and its complications: place of Daflon 500 mg // *Angiology*.— 2001.— 52, suppl. I.— P. 43–47.
18. Bjordal R. Simultaneous pressure and flow recordings in varicose veins of the lower extremity. A haemodynamic study of venous dysfunction // *Acta Chir. Scand.*— 1970.— 136.— P. 309–317.
19. Bollinger A., Fagrell B. Clinical capillaroscopy: a guide to its use in clinical research and practice.— Bern, Switzerland: Hogrefe and Huber, 1990.
20. Bollinger A., Isenring G., Franzeck U.K. Lymphatic microangiopathy: a complication of severe chronic venous incompetence (CVI) // *Lymphology*.— 1982.— 15.— P. 60–65.
21. Bollinger A., Jager K., Sgier F., Seglias J. Fluorescence microlymphography // *Circulation*.— 1981.— 64.— P. 1195–1200.
22. Bollinger A., Leu A.J. Evidence for microvascular thrombosis obtained by intravital fluorescence videomicroscopy // *Vasc.*— 1991.— 20.— P. 252–255.
23. Bollinger A., Leu A.J., Hoffmann U. et al. Microvascular changes in venous disease: an update // *Angiology*.— 1997.— 48.— P. 27–32.
24. Bouvenot G. Prescriptions and consumption of venotonic drugs in France (a propos of the report of the French National Institute for prescriptions and consumption of drugs) // *Bull. Acad. Natl. Med.*— 1999.— 183.— P. 865–875.

25. Bradbury A., Evans C., Allan P. et al. What are the symptoms of varicose veins? Edinburgh vein study cross sectional population survey // *Br. Med J.*— 1999.— 318.— P. 353–356.
26. Bradbury A.W., MacKenzie R.K., Burns P., Fegan C. Thrombophilia and chronic venous ulceration // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*— 2002.— 24.— P. 97–104.
27. Brand F.N., Dannenberg A.L., Abbott R.D., Kannel W.B. The epidemiology of varicose veins: the Framingham Study // *Am. J. Prev. Med.*— 1988.— 4.— P. 96–101.
28. Brandjes D.P., Buller H.R., Heijboer H. et al. Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis // *Lancet.*— 1997.— 349.— P. 759–62.
29. Browse N.L., Burnand K.G. The cause of venous ulceration // *Lancet.*— 1982.— 2.— P. 243–245.
30. Browse N.L., Burnand K.G., Thomas M.L. Diseases of the veins. Pathology, diagnosis and treatment.— London, UK: Hodder and Stoughton, 1988.
31. Bullen E.C., Longaker M.T., Updike D.L. et al. Tissue inhibitor of metalloproteinases-1 is decreased and activated gelatinases are increased in chronic wounds // *J. Invest. Dermatol.*— 1995.— 104.— P. 236–240.
32. Burnand K.G., Clemenson G., Whimster I. et al. The effect of sustained venous hypertension on the skin capillaries of the canine hind limb // *Br. J. Surg.*— 1982.— 69.— P. 41–44.
33. Burnand K.G., Whimster I., Naidoo A., Browse N.L. Pericapillary fibrin in the ulcer-bearing skin of the leg: the cause of lipodermatosclerosis and venous ulceration // *Br. Med J. (Clin. Res. Ed.)*— 1982.— 285.— P. 1071–1072.
34. Capillas Perez R., Cabre Aguilar V., Gil Colome A.M. et al. Comparison of the effectiveness and cost of treatment with humid environment as compared to traditional cure. Clinical trial on primary care patients with venous leg ulcers and pressure ulcers // *Rev. Enferm.*— 2000.— 23.— P. 17–24.
35. Carpentier P.H., Maricq H.R., Biro C. et al. Prevalence, risk factors, and clinical patterns of chronic venous disorders of lower limbs: a population-based study in France // *J. Vasc. Surg.*— 2004.— 40.— P. 650–659.
36. Carr L., Philips Z., Posnett J. Comparative cost-effectiveness of four-layer bandaging in the treatment of venous leg ulceration // *J. Wound Care.*— 1999.— 8.— P. 243–248.
37. Christopoulos D., Nicolaides A.N., Szendro G. Venous reflux: quantification and correlation with the clinical severity of chronic venous disease // *Br. J. Surg.*— 1988.— 75.— P. 352–356.
38. Clarke H., Smith S.R., Vasdekis S.N. et al. Role of venous elasticity in the development of varicose veins // *Br. J. Surg.*— 1989.— 76.— P. 577–580.
39. Cockett F.B., Thomas M.L. The iliac compression syndrome // *Br. J. Surg.*— 1965.— 52.— P. 816–821.
40. Coon W.W., Willis P.W. 3rd, Keller J.B. Venous thromboembolism and other venous disease in the Tecumseh community health study // *Circulation.*— 1973.— 48.— P. 839–846.
41. Cordts P.R., Eclavea A., Buckley P.J. et al. Pelvic congestion syndrome: early clinical results after transcatheter ovarian vein embolization // *J. Vasc. Surg.*— 1998.— 28.— P. 862–868.
42. Cornwall J.V., Dore C.J., Lewis J.D. Leg ulcers: epidemiology and aetiology // *Br. J. Surg.*— 1986.— 73.— P. 693–696.
43. Cullum N., Nelson E.A., Fletcher A.W., Sheldon T.A. Compression bandages and stockings for venous leg ulcers // *Cochrane Database Syst. Rev.*— 2000.— CD000265.
44. Cullum N., Nelson E.A., Fletcher A.W., Sheldon T.A. Compression for venous leg ulcers // *Cochrane Database Syst. Rev.*— 2001.— CD000265.
45. da Silva A., Widmer L.K., Martin H. et al. Varicose veins and chronic venous insufficiency // *Vasc.*— 1974.— 3.— P. 118–125.
46. Darke S.G., Penfold C. Venous ulceration and saphenous ligation. *Eur. J. Vasc. Surg.*— 1992.— 6.— P. 4–9.
47. De Castro-Silva M. Chronic venous insufficiency of the lower limbs and its socioeconomic significance // *Int. Angiol.*— 1991.— 10.— P. 152–157.
48. Delis K.T., Husman M., Kalodiki E. et al. In situ hemodynamics of perforating veins in chronic venous insufficiency // *J. Vasc. Surg.*— 2001.— 33.— P. 774–778.
49. Delis K.T., Ibegbuna V., Nicolaides A.N. et al. Prevalence and distribution of incompetent perforating veins in chronic venous insufficiency // *J. Vasc. Surg.*— 1998.— 28.— P. 815–825.
50. Dinkel R. Venous disorders, a cost intensive disease // *Phlebology.*— 1997.— 26.— P. 164–168.
51. Eberhardt R.T., Raffetto J.D. Chronic venous insufficiency // *Circulation.*— 2005.— 111.— P. 2398–409.
52. Ellison D.A., Hayes L., Lane C. et al. Evaluating the cost and efficacy of leg ulcer care provided in two large UK health authorities // *J. Wound Care.*— 2002.— 11.— P. 47–51.
53. Elsharawy M., Elzayat E. Early results of thrombolysis vs anticoagulation in iliofemoral venous thrombosis. A randomised clinical trial // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*— 2002.— 24.— P. 209–214.
54. Evans C.J., Fowkes F.G., Ruckley C.V., Lee A.J. Prevalence of varicose veins and chronic venous insufficiency in men and women in the general population: Edinburgh Vein Study // *J. Epidemiol. Community Health.*— 1999.— 53.— P. 149–153.
55. Fagrell B. Local microcirculation in chronic venous incompetence and leg ulcers // *Vasc. Surg.*— 1979.— 13.— P. 217–225.
56. Fagrell B. Microcirculatory disturbances — the final cause for venous leg ulcers? // *Vasc.*— 1982.— 11.— P. 101–103.
57. Faresjo T., Frodin T., Vahlquist C. et al. Costs of the treatment of leg ulcers: initiating a quality assurance process // *Int. J. Health Care Qual. Assur. Inc. Leadersh. Health Serv.*— 1997.— 10.— P. 125–130.
58. Fletcher A., Cullum N., Sheldon T.A. A systematic review of compression treatment for venous leg ulcers // *Br. Med J.*— 1997.— 315.— P. 576–580.
59. Fowkes F.G., Evans C.J., Lee A.J. Prevalence and risk factors of chronic venous insufficiency // *Angiology.*— 2001.— 52, suppl. 1.— P. S5–15.
60. Franks P.J., Wright D.D., Moffatt C.J. et al. Prevalence of venous disease: a community study in west London // *Eur. J. Surg.*— 1992.— 158.— P. 143–147.
61. Franzeck U.K., Bollinger A., Huch R., Huch A. Transcutaneous oxygen tension and capillary morphologic characteristics and density in patients with chronic venous incompetence // *Circulation.*— 1984.— 70.— P. 806–811.
62. Gloviczki P. Comparison of surgery and compression with compression alone in chronic venous ulceration (ESCHAR study): randomised controlled trial // *Perspect. Vasc. Surg. Endovasc. Ther.*— 2005.— 17.— P. 275–276.
63. Gloviczki P., Stanson A.W., Stickler G.B. et al. Klippel-Trenaunay syndrome: the risks and benefits of vascular interventions // *Surgery.*— 1991.— 110.— P. 469–479.
64. Guberan E., Widmer L.K., Glaus L. et al. Causative factors of varicose veins: myths and facts. An epidemiological study of 610 women // *Vasc.*— 1973.— 2.— P. 115–120.
65. Gullmo A. The strain obstruction syndrome of the femoral vein // *Acta Radiol.*— 1957.— 47.— P. U9–3.
66. Gupta A., McCarthy S. Pelvic varices as a cause for pelvic pain: MRI appearance // *Magn. Reson. Imaging* 1994.— 12.— P. 679–681.
67. Guyatt G., Gutterman D., Baumann M.H. et al. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: report from an American College of Chest Physicians task force // *Chest.*— 2006.— 129.— P. 174–181.
68. Guyatt G.H., Cook D.J., Sackett D.L. et al. Grades of recommendation for antithrombotic agents // *Chest.*— 1998.— 114.— P. 441S–444S.
69. Hampton S. Jobst UlcerCARE compression hosiery for venous leg ulcers // *Br. J. Community Nurs.*— 2003.— 8.— P. 279–283.
70. Harding K., Cutting K., Price P. The cost-effectiveness of wound management protocols of care // *Br. J. Nurs.*— 2000.— 9.— P. S6, S8, S10.
71. Hasan A., Murata H., Falabella A. et al. Dermal fibroblasts from venous ulcers are unresponsive to the action of transforming growth factor- $\beta$  1 // *J. Dermatol. Sci.*— 1997.— 16.— P. 59–66.
72. Heldal M., Seem E., Sandset P.M., Abildgaard U. Deep vein thrombosis: a 7-year follow-up study // *J. Intern. Med.*— 1993.— 234.— P. 71–75.
73. Henry M. Incidence of varicose ulcers in Ireland // *Ir. Med. J.*— 1986.— 79.— P. 65–67.
74. Herouy Y., Trefzer D., Zimpfer U. et al. Matrix metalloproteinases and venous leg ulceration // *Eur. J. Dermatol.*— 2000.— 10.— P. 173–180.
75. Herouy Y., May A.E., Pornschlegel G. et al. Lipodermatosclerosis is characterized by elevated expression and activation of matrix metalloproteinases: implications for venous ulcer formation // *J. Invest. Dermatol.*— 1998.— 111.— P. 822–827.
76. Herouy Y., Trefzer D., Hellstern M.O. et al. Plasminogen activation in venous leg ulcers // *Br. J. Dermatol.*— 2000.— 143.— P. 930–936.
77. Herrick S.E., Ireland G.W., Simon D. et al. Venous ulcer fibroblasts compared with normal fibroblasts show differences in collagen but not fibronectin production under both normal and hypoxic conditions // *J. Invest. Dermatol.*— 1996.— 106.— P. 187–193.
78. Higley H.R., Ksander G.A., Gerhardt C.O., Falanga V. Extravasation of macromolecules and possible trapping of transforming growth factor- $\beta$  in venous ulceration // *Br. J. Dermatol.*— 1995.— 132.— P. 79–85.

79. Jantet G. Chronic venous insufficiency: worldwide results of the RELIEF study. Reflux assessment and quality of life improvement with micronized flavonoids // *Angiology*.— 2002.— 53.— P. 245–56.
80. Jantet G. RELIEF study: first consolidated European data. Reflux assessment and quality of life improvement with micronized flavonoids // *Angiology*.— 2000.— 51.— P. 31–37.
81. Jantet G. The socioeconomic impact of venous pathology in Great Britain // *Phlebology*.— 1992.— 45.— P. 433–7.
82. Jawien A. The influence of environmental factors in chronic venous insufficiency // *Angiology*.— 2003.— 54, suppl. 1.— P. S19–31.
83. Johnson B.F., Manzo R.A., Bergelin R.O., Strandness D.E. Jr. Relationship between changes in the deep venous system and the development of the postthrombotic syndrome after an acute episode of lower limb deep vein thrombosis: a one- to six-year follow-up // *J. Vasc. Surg.*— 1995.— 21.— P. 307–312.
84. Killewich L.A., Bedford G.R., Beach K.W., Strandness D.E. Jr. Spontaneous lysis of deep venous thrombi: rate and outcome // *J. Vasc. Surg.*— 1989.— 9.— P. 89–97.
85. Kim B.C., Kim H.T., Park S.H. et al. Fibroblasts from chronic wounds show altered TGF-beta- signaling and decreased TGF-beta type II receptor expression // *J. Cell. Physiol.*— 2003.— 195.— P. 331–336.
86. Klyszcz T., Junger M., Schanz S. et al. Quality of life in chronic venous insufficiency (CVI). Results of a study with the newly developed Tubingen Questionnaire for measuring quality of life of patients with chronic venous insufficiency // *Hautarzt*.— 1998.— 49.— P. 372–381.
87. Korn P., Patel S.T., Heller J.A. et al. Why insurers should reimburse for compression stockings in patients with chronic venous stasis // *J. Vasc. Surg.*— 2002.— 35.— P. 950–957.
88. Kurz X., Kahn S.R., Abenhaim L. et al. Chronic venous disorders of the leg: epidemiology, outcomes, diagnosis and management. Summary of an evidence-based report of the VEINES task force. Venous Insufficiency Epidemiologic and Economic Studies // *Int. Angiol.*— 1999.— 18.— P. 83–102.
89. Labropoulos N., Landon P., Jay T. The impact of duplex scanning in phlebology // *Dermatol. Surg.*— 2002.— 28.— P. 1–5.
90. Labropoulos N., Leon M., Nicolaides A.N. et al. Venous reflux in patients with previous deep venous thrombosis: correlation with ulceration and other symptoms // *J. Vasc. Surg.*— 1994.— 20.— P. 20–26.
91. Labropoulos N., Tiongson J., Pryor L. et al. Nonsaphenous superficial vein reflux // *J. Vasc. Surg.*— 2001.— 34.— P. 872–877.
92. Lafuma A., Fagnani E., Peltier P.E., Rauss A. Venous disease in France: an unrecognized public health problem // *J. Mai Vasc.*— 1994.— 19.— P. 185–189.
93. Lai B.K., Saito S., Pappas P.J. et al. Altered proliferative responses of dermal fibroblasts to TGF-beta 1 may contribute to chronic venous stasis ulcer // *J. Vasc. Surg.*— 2003.— 37.— P. 1285–1293.
94. Laing W. Chronic venous diseases of the leg.— London, UK.: Office of health economics, 1992.— P. 1–44.
95. Langer R.D., Ho E., Denenberg J.O. et al. Relationships between symptoms and venous disease: the San Diego population study // *Arch. Intern. Med.*— 2005.— 165.— P. 1420–1424.
96. Launois R., Reboul-Marty J., Henry B. Construction and validation of a quality of life questionnaire in chronic lower limb venous insufficiency (CIVIQ) // *Qual. Life Res.*— 1996.— 5.— P. 539–554.
97. Lechter A., Alvarez A., Lopez G. Pelvic varices and gonadal veins // *Phlebology*.— 1987.— 2.— P. 181–188.
98. Lees T.A., Lambert D. Patterns of venous reflux in limbs with skin changes associated with chronic venous insufficiency // *Br. J. Surg.*— 1993.— 80.— P. 725–728.
99. Lees T.A., Lambert D. Prevalence of lower limb ulceration in an urban health district // *Br. J. Surg.*— 1992.— 79.— P. 1032–1034.
100. LeLorier J., Gregoire G., Benhaddad A. et al. Discrepancies between meta-analyses and subsequent large randomized, controlled trials // *N. Engl. J. Med.*— 1997.— 337.— P. 536–542.
101. Leu A.J., Gretener S.B., Enderlin S. et al. Lymphatic microangiopathy of the skin in systemic sclerosis // *Rheumatology (Oxford)*.— 1999.— 38.— P. 221–227.
102. Leu A.J., Hoffmann U. Initial lymphatics of the skin: From basic research to clinical implications // *J. Vasc. Invest.*— 1997.— 3.— P. 143–148.
103. Leu A.J., Leu H.J., Franzeck U.K., Bollinger A. Microvascular changes in chronic venous insufficiency—a review // *Cardiovasc. Surg.*— 1995.— 3.— P. 237–245.
104. Leu H.J. Morphology of chronic venous insufficiency—light and electron microscopic examinations // *Vasc.*— 1991.— 20.— P. 330–342.
105. Levy E., Levy P. Venous leg ulcer: A costly disease for French society. Results from a prospective medicoeconomic observational study // *Phlebology*.— 2001.— 35.— P. 11–15.
106. Levy E., Los F., Chevalier H., Levy P. The 1999 French Venous Disease Survey: epidemiology, management, and patient profiles // *Angiology*.— 2001.— 52.— P. 195–199.
107. Lindholm C., Bjellerup M., Christensen O.B., Zederfeldt B. A demographic survey of leg and foot ulcer patients in a defined population // *Acta Derm. Venereol.*— 1992.— 72.— P. 227–230.
108. Lindner D.J., Edwards J.M., Phinney E.S. et al. Long-term hemodynamic and clinical sequelae of lower extremity deep vein thrombosis // *J. Vasc. Surg.*— 1986.— 4.— P. 436–442.
109. Lozano E.S., Launois R. Quality of life (Spain and France): validation of the chronic venous insufficiency questionnaire (CIVIQ) // *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.*— 2002.— 24.— P. 425–429.
110. Mackenzie R.K., Ludlam C.A., Ruckley C.V. et al. The prevalence of thrombophilia in patients with chronic venous leg ulceration // *J. Vasc. Surg.*— 2002.— 35.— P. 718–722.
111. Magnusson M.B., Nelzen O., Risberg B., Sivertsson R. A colour Doppler ultrasound study of venous reflux in patients with chronic leg ulcers // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*— 2001.— 21.— P. 353–360.
112. Markel A., Manzo R.A., Bergelin R.O., Strandness D.E. Jr. Valvular reflux after deep vein thrombosis: incidence and time of occurrence // *J. Vasc. Surg.*— 1992.— 15.— P. 377–382.
113. Marston W.A., Carlin R.E., Passman M.A. et al. Healing rates and cost efficacy of outpatient compression treatment for leg ulcers associated with venous insufficiency // *J. Vasc. Surg.*— 1999.— 30.— P. 491–498.
114. May R., Thurner J. The cause of predominantly sinistral occurrence of thrombosis in the pelvic veins // *Angiology*.— 1957.— 8.— P. 419–427.
115. McGuckin M., Waterman R., Brooks J. et al. Validation of venous leg ulcer guidelines in the United States and United Kingdom // *Am. J. Surg.*— 2002.— 183.— P. 132–137.
116. Meaume S., Gemmen E. Cost-effectiveness of wound management in France: pressure ulcers and venous leg ulcers // *J. Wound Care*.— 2002.— 11.— P. 219–224.
117. Michiels C., Bouaziz N., Remacle J. Role of the endothelium and blood stasis in the appearance of varicose veins // *Int. Angiol.*— 2002.— 21.— P. 1–8.
118. Milne A.A., Ruckley C.V. The clinical course of patients following extensive deep venous thrombosis // *Eur. J. Vasc. Surg.*— 1994.— 8.— P. 56–59.
119. Milne A.A., Stonebridge P.A., Bradbury A.W., Ruckley C.V. Venous function and clinical outcome following deep vein thrombosis // *Br. J. Sum.*— 1994.— 81.— P. 847–849.
120. Morano J.U., Raju S. Chronic venous insufficiency: assessment with descending venography // *Radiology*.— 1990.— 174.— P. 441–444.
121. Morgan P.A., Franks P.J., Moffatt C.J. et al. Illness behavior and social support in patients with chronic venous ulcers // *Ostomy Wound Manage.*— 2004.— 50.— P. 25–32.
122. Morrell C.J., Walters S.J., Dixon S. et al. Cost effectiveness of community leg ulcer clinics: randomised controlled trial // *Br. Med. J.*— 1998.— 316.— P. 1487–1491.
123. Myers K.A., Ziegenbein R.W., Zeng G.H., Matthews P.G. Duplex ultrasonography scanning for chronic venous disease: patterns of venous reflux // *J. Vasc. Surg.*— 1995.— 21.— P. 605–612.
124. Neglen P., Thrasher T.L., Raju S. Venous outflow obstruction: An underestimated contributor to chronic venous disease // *J. Vasc. Surg.*— 2003.— 38.— P. 879–885.
125. Nelzen O., Bergqvist D., Lindhagen A. Leg ulcer etiology – a cross sectional population study // *J. Vasc. Surg.*— 1991.— 14.— P. 557–564.
126. Nelzen O., Bergqvist D., Lindhagen A., Hallbook T. Chronic leg ulcers: an underestimated problem in primary health care among elderly patients // *J. Epidemiol. Community Health.*— 1991.— 45.— P. 184–187.
127. Nicolaides A.N. Investigation of chronic venous insufficiency: A consensus statement (France, March 5–9, 1997) // *Circulation*.— 2000.— 102.— P. E126–163.
128. Norris C.S., Darrow J.M. Hemodynamic indicators of post-thrombotic sequelae // *Arch. Surg.*— 1986.— 121.— P. 765–768.
129. O'Brien J.E., Grace P.A., Perry I.J. et al. Randomized clinical trial and economic analysis of four-layer compression bandaging for venous ulcers // *Br. J. Surg.*— 2003.— 90.— P. 794–798.
130. Ohlsson P., Larsson K., Lindholm C., Moller M. A cost-effectiveness study of leg ulcer treatment in primary care. Comparison of saline-gauze and hydrocolloid treatment in a prospective, randomized study // *Scand. J. Prim. Health Care*.— 1994.— 12.— P. 295–299.
131. Ono T., Bergan J.J., Schmid-Schonbein G.W., Takase S. Monocyte infiltration into venous valves // *J. Vasc. Surg.*— 1998.— 27.— P. 158–166.
132. O'Shaughnessy A.M., Fitzgerald D.E. Natural history of proximal deep vein thrombosis assessed by duplex ultrasound // *Int. Angiol.*— 1997.— 16.— P. 45–49.

133. Pappas P.J., You R., Rameshwar P. et al. Dermal tissue fibrosis in patients with chronic venous insufficiency is associated with increased transforming growth factor-beta 1 gene expression and protein production // *J. Vasc. Surg.*— 1999.— 30.— P. 1129–1145.
134. Peschen M., Grenz H., Brand-Saberi B. et al. Increased expression of platelet-derived growth factor receptor alpha and beta and vascular endothelial growth factor in the skin of patients with chronic venous insufficiency // *Arch. Dermatol. Res.*— 1998.— 290.— P. 291–397.
135. Peschen M., Lahaye T., Hennig B. et al. Expression of the adhesion molecules ICAM-1, VCAM-1, LFA-1 and VLA-4 in the skin is modulated in progressing stages of chronic venous insufficiency // *Acta Derm. Venereol.*— 1999.— 79.— P. 27–32.
136. Plate G., Brudin L., Eklof B. et al. Congenital vein valve aplasia // *World J. Surg.*— 1986.— 10.— P. 929–34.
137. Prandoni P., Lensing A.W., Cogo A. et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis // *Ann. Intern. Med.*— 1996.— 125.— P. 1–7.
138. Rabe E., Pannier-Fischer F., Bromen K. et al. Bonn Vein Study by the German Society of Phlebology. Epidemiological study to investigate the prevalence and severity of chronic venous disorders in the urban and rural residential populations // *Phlebology.*— 2003.— 32.— P. 1–14.
139. Ruckley C.V. Socioeconomic impact of chronic venous insufficiency and leg ulcers // *Angiology.*— 1997.— 48.— P. 67–69.
140. Ruckley C.V., Evans C.J., Allan P.L. et al. Chronic venous insufficiency: clinical and duplex correlations. The Edinburgh Vein Study of venous disorders in the general population // *J. Vasc. Surg.*— 2002.— 36.— P. 520–525.
141. Sam R.C., Burns P.J., Hobbs S.D. et al. The prevalence of hyperhomocysteinaemia, methylene tetrahydrofolate reductase C677T mutation, and vitamin B<sub>12</sub> and folate deficiency in patients with chronic venous insufficiency // *J. Vasc. Surg.*— 2003.— 38.— P. 904–908.
142. Sansilvestri-Morel P., Rupin A., Jaisson S. et al. Synthesis of collagen is dysregulated in cultured fibroblasts derived from skin of subjects with varicose veins as it is in venous smooth muscle cells // *Circulation.*— 2002.— 106.— P. 479–483.
143. Schields D.A., Andaz S.K., Timothy-Antoine C.A. et al. CD11b/CD18 as a marker of neutrophil adhesion in experimental ambulatory venous hypertension // *Phlebology.*— 1995.— 10 (suppl. 1).— P. 220–221.
144. Schraibman I.G., Milne A.A., Royle E.M. Home versus inpatient treatment for deep vein thrombosis // *Cochrane Database Syst. Rev.*— 2001.— CD003076.
145. Scultetus A.H., Villavicencio J.L., Gillespie D.L. et al. The pelvic venous syndromes: analysis of our experience with 57 patients // *J. Vasc. Surg.*— 2002.— 36.— P. 881–888.
146. Shami S.K., Cheatele T.R., Chittenden S.J. et al. Hyperaemic response in the skin microcirculation of patients with chronic venous insufficiency // *Br. J. Surg.*— 1993.— 80.— P. 433–435.
147. Sibbald R.G., Torrance G.W., Walker V. et al. Cost-effectiveness of Apligraf in the treatment of venous leg ulcers // *Ostomy Wound Manage.*— 2001.— 47.— P. 36–46.
148. Simon D.A., Freak L., Kinsella A. et al. Community leg ulcer clinics: a comparative study in two health authorities // *Br. Med. J.*— 1996.— 312.— P. 1648–1651.
149. Sindrup J.H., Avnstorp C., Steenfos H.H., Kristensen J.K. Transcutaneous P02 and laser Doppler blood flow measurements in 40 patients with venous leg ulcers // *Acta Derm. Venereol.*— 1987.— 67.— P. 160–163.
150. Strandness D.E. Jr., Langlois Y., Cramer M. et al. Long-term sequelae of acute venous thrombosis // *JAMA.*— 1983.— 250.— P. 1289–1292.
151. Stuart W.P., Adam D.J., Allan P.L. et al. The relationship between the number, competence, and diameter of medial calf perforating veins and the clinical status in healthy subjects and patients with lower-limb venous disease // *J. Vasc. Surg.*— 2000.— 32.— P. 138–143.
152. Stuart W.P., Lee A.J., Allan P.L. et al. Most incompetent calf perforating veins are found in association with superficial venous reflux // *J. Vasc. Surg.*— 2001.— 34.— P. 774–778.
153. Stvrtinova V., Kolesar J., Wimmer G. Prevalence of varicose veins of the lower limbs in the women working at a department store // *Int. Angiol.*— 1991.— 10.— P. 2–5.
154. Takase S., Bergan J.J., Schmid-Schonbein G. Expression of adhesion molecules and cytokines on saphenous veins in chronic venous insufficiency // *Ann. Vasc. Surg.*— 2000.— 14.— P. 427–435.
155. Takase S., Schmid-Schonbein G., Bergan J.J. Leukocyte activation in patients with venous insufficiency // *J. Vasc. Surg.*— 1999.— 30.— P. 148–156.
156. Thomas P.R., Nash G.B., Dormandy J.A. White cell accumulation in dependent legs of patients with venous hypertension: a possible mechanism for trophic changes in the skin // *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)*— 1988.— 296.— P. 1693–1695.
157. Torrai Bou J.E., Rueda Lopez J., Blanco Blanco J. et al. Venous ulcers. Multilayer compression system or crepe bandage? Comparative study on effectiveness, cost, and impact on quality of life // *Rev. Enferm.*— 2003.— 26.— P. 59–66.
158. Uber A. The socioeconomic profile of patients treated by phlebotropic drugs in Germany // *Angiology.*— 1997.— 48.— P. 595–607.
159. Van den Oever R., Hepp B., Debbaut B., Simon I. Socio-economic impact of chronic venous insufficiency. An underestimated public health problem // *Int. Angiol.*— 1998.— 17.— P. 161–167.
160. van Haarst E.P., Liasis N., van Ramshorst B., Moll F.L. The development of valvular incompetence after deep vein thrombosis: a 7 year follow-up study with duplex scanning // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*— 1996.— 12.— P. 295–299.
161. van Ramshorst B., van Bemmelen P.S., Hoeneveld H. et al. Thrombus regression in deep venous thrombosis. Quantification of spontaneous thrombolysis with duplex scanning // *Circulation.*— 1992.— 86.— P. 414–419.
162. van Ramshorst B., van Bemmelen P.S., Hoeneveld H., Eikelboom B.C. The development of valvular incompetence after deep vein thrombosis: a follow-up study with duplex scanning // *J. Vasc. Surg.*— 1994.— 19.— P. 1059–1066.
163. Vanscheidt W., Kresse O.H., Hach-Wunderle V. et al. Leg ulcer patients: no decreased fibrinolytic response but white cell trapping after venous occlusion of the upper limb // *Phlebology.*— 1992.— 7.— P. 92–96.
164. Vayssairat M., Ziani E., Houot B. Placebo controlled efficacy of class 1 elastic stockings in chronic venous insufficiency of the lower limbs // *J. Mai Vasc.*— 2000.— 25.— P. 256–262.
165. Veraart J.C., Verhaegh M.E., Neumann H.A. et al. Adhesion molecule expression in venous leg ulcers // *Vasc.*— 1993.— 22.— P. 213–218.
166. Weber C. Novel mechanistic concepts for the control of leukocyte transmigration: specialization of integrins, chemokines, and junctional molecules // *J. Mol. Med.*— 2003.— 81.— P. 4–19.
167. Whinston R.J., Hallett M.B., Lane L.F. et al. Lower limb neutrophil oxygen radical production is increased in venous hypertension // *Phlebology.*— 1993.— 8.— P. 151–154.
168. Widmer L.K. Peripheral venous disorders. Prevalence and socio-medical importance. In: Observations in 4529 apparently healthy persons.: Basle III study. Bern, Switzerland.: Hans Huber; 1978.— P. 1–90.
169. Wilkinson L.S., Bunker C., Edwards J.C. et al. Leukocytes: their role in the etiopathogenesis of skin damage in venous disease // *J. Vasc. Surg.*— 1993.— 17.— P. 669–675.
170. Wille-Jorgensen P., Jorgensen T., Andersen M., Kirchoff M. Postphlebotic syndrome and general surgery: an epidemiologic investigation // *Angiology.*— 1991.— 42.— P. 397–403.
171. Wuppermann T., Dittrich O. Ultrasound study before surgery of varicose veins // *Vasc.*— 2001.— 30.— P. 3–8.
172. Zsoter T., Cronin R.F. Venous distensibility in patients with varicose veins // *Can. Med. Assoc. J.*— 1966.— 94.— P. 1293–1297.
173. Zukowski A.J., Nicolaidis A.N., Szendro G. et al. Haemodynamic significance of incompetent calf perforating veins // *Br. J. Surg.*— 1991.— 78.— P. 625–629.

## СТАНДАРТИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ

# Лечение хронической венозной недостаточности нижних конечностей

## Часть II

### Классификация и диагностика. Компрессионная терапия<sup>1</sup>

#### **Классификация CEAP хронических заболеваний вен**

Классификация CEAP была издана в середине 1990-х годов в 25 журналах и книгах на 8 языках. После нескольких ее пересмотров специальным комитетом Американского Венозного Форума совместно с Международным специальным комитетом была разработана классификация для унификации описания всех форм хронических заболеваний вен (ХЗВ), принятая во всем мире. Термин ХЗВ включает все морфологические и функциональные расстройства венозной системы нижней конечности. Некоторые из них, например, телеангиэктазия, очень распространенная среди взрослого населения, не является болезнью и поэтому использование термина «болезнь» во многих случаях является некорректным. Термин «хроническая венозная недостаточность» (ХВН) закрепился в литературе и подразумевает функциональное расстройство (рефлюкс) венозной системы, обычно употребляется у пациентов с запущенным заболеванием, с отеком (С3), изменениями кожи (С4) или венозными язвами (С5/С6). В пересмотренной классификации [15] CEAP были добавлены более точные определения. К клиническим классам С в CEAP относятся следующие определения:

**телеангиэктазия:** слияние расширенных кожных венул менее 1 мм в диаметре. Синонимы: паукообразная гемангиома, сетчатые перемычки, нитеобразные вены;

**ретикулярные вены:** расширенные синеватые подкожные вены обычно от 1 до менее 3 мм в диаметре. Они, как правило, извилисты. Исключение составляют нормальные видимые вены у людей с прозрачной кожей. Синонимы: синие вены, подкожный варикоз, веноульктазии;

**варикозные вены:** подкожные расширенные вены 3 и более мм в диаметре в вертикальном положении. Они могут включать большую подкожную вену, ее ветви или другие вены нижней конечности. Варикозные вены обычно извилисты, но и трубчатые подкожные вены с рефлюксом могут быть классифицированы как варикозные вены. Синонимы: varix, варикоз, варикозис;

**флебэктатическая корона (corona phlebectatica).** Этим термином описывают веерообразную структуру многочисленных маленьких кожных вен на средних или боковых поверхностях лодыжки и ноги. Обычно это рассматривают как ранний признак заболеваний вен. Синонимы: лодыжечная или малеоллярная гиперемия;

**отек:** заметное увеличение объема жидкости в коже и подкожной ткани, характеризуется наличием лунки на коже после нажатия. Венозный отек обычно встречается в области лодыжки, но может простираться на голень и стопу;

**пигментация:** коричневатое затемнение кожи, вызванное экссудацией крови, обычно встречается в области лодыжки, но может простираться на голень и стопу;

**экзема:** эритематозный дерматит, который может прогрессировать до буллезной, мокнущей или чешуйчатой сыпи на коже. Часто располагается около варикозных вен, но может быть и в отдалении. Экзема обычно вызывается ХЗВ или сенсibilизацией к местной терапии;

**липодерматосклероз (ЛДС):** ограниченное хроническое воспаление и фиброз кожи и подкож-

<sup>1</sup> Початок у № 2, 2010, с. 14–21.

Стаття надійшла до редакції 29 червня 2010 р.

Мішалов Володимир Григорович, д. мед. н., проф., зав. кафедри 01023, м. Київ, вул. Шовковична, 39/1. Тел. (44) 255-15-60

ных тканей, иногда с рубцеванием или контракту-рой Ахиллова сухожилия. ЛДС иногда предшес-твует диффузный воспалительный отек кожи, в от-дельных случаях болезненный, который часто на-зывают гиподермитом. Это отличает его от лим-фангита, рожи или панникулита, для которых ха-рактерны местные симптомы и системные особен-ности. ЛДС — признак тяжелого хронического за-болевания вен;

**белая атрофия:** ограниченные, часто круглые беловатые и атрофированные области кожи, окру-женные расширенными капиллярными пятнами, иногда с гиперпигментацией. Это признак тяжело-го хронического заболевания вен. Рубцы после из-лечения язвы не подходят под это определение;

**венозная язва:** полный дефект кожи на всю ее толщину, наиболее часто встречается на лодыжке, не заживает самостоятельно и поддерживается ХЗВ.

## Классификация CEAP [15]

### Клиническая классификация

C0: нет видимых или осязаемых симптомов за-болевания вен.

C1: телеангиэктазии или ретикулярные вены.

C2: варикозные вены.

C3: отек.

C4a: пигментация и/или экзема.

C4b: липодерматосклероз и/или белая атрофия.

C5: излеченная венозная язва.

C6: активная венозная язва.

S: симптомы, включая боль, индурацию, раздра-жение кожи, тяжесть в ногах, мышечные спазмы и другие жалобы, развившиеся из-за венозной дис-функции.

A: отсутствие симптомов.

### Этиологическая классификация

Ec: врожденное.

Ep: первичное.

Es: вторичное (посттромботическое).

Ep: этиология не идентифицирована.

### Анатомическая классификация

As: поверхностные вены.

Ap: перфорантные вены.

Ad: глубокие вены.

Ap: не идентифицировано.

### Патофизиологическая классификация

Основной CEAP:

Pr: рефлюкс.

Ro: обструкция.

Pr, o: рефлюкс и обструкция.

Rp: патофизиология не определена.

### Расширенный CEAP:

любой из 18 названных венозных сегментов мо-жет быть использован как определяющий для ве-нозной патологии.

### Поверхностные вены

1. Телеангиэктазии/ретикулярные вены.

2. Большая подкожная вена (БПВ) нижней ко-нечности выше колена.

3. БПВ ниже колена.

4. Малая подкожная вена нижней конечности.

5. Вены других систем.

### Глубокие вены

6. Нижняя полая вена.

7. Общая подвздошная вена.

8. Внутренняя подвздошная вена.

9. Внешняя подвздошная вена.

10. Тазовые: гонадные, вены широкой связки, другие.

11. Общая бедренная вена.

12. Глубокая бедренная вена.

13. Бедренная вена.

14. Подколенная вена.

15. Берцовые: передние большеберцовые, задние большеберцовые, перонеальные вены (все парные вены).

16. Мышечные: икроножные, камбаловидная мышца, другие.

Перфорантные вены:

17. Бедро.

18. Голени.

### Дата классификации

CEAP — не статичная классификация, пациент мо-жет быть переклассифицирован в любое время. Поэ-тому классификация должна сопровождаться датой.

### Уровень исследования

Римская цифра (например, LII) описывает уровень (L) интенсивности обследования (см. ниже).

### ПРИМЕР

Пациент жалуется на болезненный отек ноги и ва-рикозное расширение вен, ЛДС и образование язвы. Дуплексное сканирование 17 мая 2004 г. показало рефлюкс БПВ выше и ниже колена, недостаточность перфорантных вен голени и рефлюкс в бедренных и подколенных венах. Симптомы тромбоза нет.

Классификация согласно основному CEAP: C6, S, Ep, As, p, d, Pr (2004—05—17, LII)

Классификация согласно расширенному CEAP: C2, 3, 4b, 6, S, Ep, As, p, d, Pr2, 3, 18, 13, 14 (2004—05—17, LII).

### Основной и расширенный CEAP

Основной CEAP включает все четыре компонен-та. Использование одной только классификации С

неадекватно описує ХЗВ. У більшості пацієнтів на основі даних дуплексного сканування можна отримати інформацію об анатомії та патофізіології ХЗВ.

Розширений СЕАР використовують в дослідженнях і для розробки стандартів. Це більш детальна і точна класифікація, де описання болізни може бути використано для одного або більш венозних сегментів.

## Діагностика

### Общие замечания

Не існує одного універсального методу діагностики, який може надати всю інформацію, допомогти прийняти клінічне рішення і розробити стратегію лікування. Розуміння патофізіології є ключем до вибору адекватних досліджень.

Якщо у пацієнта є симптоми, притаманні ХЗВ, то лікар повинен відповісти на багато клінічних запитань. Перше запитання — про наявність ХЗВ, в разі позитивної відповіді дослідження повинні бути спрямовані на встановлення наявності (і ступеня) або відсутності рефлюксу, обструкції, дисфункції насосних властивостей м'язів гомілки.

### Обнаружение рефлюкса и обструкции

Збір анамнезу захворювання і фізикальні дослідження можуть бути доповнені початковою оцінкою за даними «карманного» доплера або дуплексного сканування. Така оцінка допомагає ідентифікувати наявність, частки рефлюксу і потенціальну оклюзію найближчих вен. Частина пацієнтів може потребувати додаткового дослідження (див. нижче).

### Дуплексное ультразвуковое сканирование

Це дослідження має пріоритет перед флебографією і є методом вибору для виявлення рефлюксу в будь-якому венозному сегменті [20, 30, 32, 33, 41, 60, 61, 65]. Зображення зазвичай отримують за допомогою кольорових потікових сканерів, з використанням високих частот для поверхневих вен і більш низьких — для глибоких вен. Дослідженню доступні всі поверхвні і глибокі венозні системи, так само, як і комунікантні і перфорантні вени. Елементи обстеження, які визначають подальше лікування, включають:

1. Дослідження бідрених і великих підкожних вен нижньої кінцівки в положенні лежачи стоячи або підколінних вен і вен гомілки в положенні сидіти.
2. Вимірювання тривалості рефлюксу.
3. Вимірювання розміру перфорант.

4. Вимірювання діаметра підкожних вен нижньої кінцівки.

5. Дослідження розміру і компетентності головних венозних гілок БПВ.

### Обструкция

Квантифікація (количественне вираження якостевих ознак) обструкції — достатньо складна процедура. Традиційні методи з вимірюванням плече-лодыжечного диференціала тиску [55], фракції відтоку [27, 28] і резистентності відтоку плетизмографією [43] дозволяють виявити функціональну обструкцію, але не визначають кількісно локальну анатомічну обструкцію. Внутрисудинний ультразвук і прямі вимірювання тиску вказують на відносну ступінь обструкції в ураженому венозному сегменті більш надійно, але вони не застосовні для інфраінгвінального сегмента.

### Исследование пациентов различных клинических классов по СЕАР

Точний діагноз — основа для правильного класифікації ХЗВ. Спосіб діагностичної оцінки пацієнта з ХЗВ оснований на використанні одного або трьох рівнів тестування в залежності від тяжкості захворювання:

*Уровень I (LI)* — амбулаторне обстеження: збір анамнезу і клінічні дослідження, які можуть включати використання «карманного» доплера або кольорове дуплексне сканування.

*Уровень II (LII)* — неінвазивне дослідження судин з обов'язковим дуплексним скануванням с/без плетизмографії.

*Уровень III (LIII)* — додаткові інвазивні дослідження або комплексні дослідження, включаючи восходящую і нисходящую флебографію, варикографію, вимірювання венозного тиску, спіральну комп'ютерну томографію, магнітно-резонансну томографію або внутрисудинний ультразвук.

Просте керівництво по рівню дослідження відносно наявності клінічного класу СЕАР дано нижче. Його можна змінювати в залежності від клінічних обставин і місцевої практики.

*Класс 0/1: нет видимых или пальпаторных симптомов заболевания вен; есть телеангиэктазии или ретикулярные вены*

Досліджень першого рівня зазвичай достатньо. Однак такі симптоми, як біль, важкість і втома ніг, м'язові спазми при відсутності видимих або пальпуємих варикозних вен є показаннями для проведення дуплексного сканування, щоб виключити рефлюкс, який часто передіє клінічному проявленню варикоза.

*Класс 2: наличие варикозных изменений вен без отека или изменений кожи*

Уровень II (LII) используется для большинства пациентов и обязателен в тех случаях, когда предполагают проведение хирургического вмешательства. В определенных случаях может потребоваться уровень III.

*Класс 3: отек с варикозными изменениями вен или без них и без изменений кожи*

Уровень III исследования используют для определения рефлюкса или обструкции глубоких вен в области отека. Если в результате дуплексного сканирования обнаружена или подозревается обструкция, следует приступить к третьему уровню обследования глубокой венозной системы. Для подтверждения диагноза лимфедемы у определенных пациентов показана лимфоплетизмография.

*Классы 4, 5, 6: изменения кожи, вызванные заболеванием вен, включая излеченные или открытые язвы с отеком и варикозными изменениями вен или без них*

Уровень исследования II требуется фактически для всех пациентов. В определенных случаях, например у пациентов с показаниями к хирургическому вмешательству на глубокой венозной системе, требуется уровень III. Исследования уровня I могут быть достаточными для некоторых пациентов с необратимой насосной дисфункцией мышц вследствие неврологического заболевания, с тяжелым и некорректируемым уменьшением объема движений в лодыжке или при противопоказаниях к хирургическому вмешательству. Некоторые исследования приходится отложить, особенно у больных с болезненными язвами.

## Терапевтические методы

### Компрессионная терапия

Терапия, которая подразумевает приложение давления на нижние конечности, является фундаментальным компонентом лечения ХЗВ.

### Повязки

Длинные эластические бинты, которые растягиваются более чем на 100 % их оригинальной длины, короткие бинты, которые растягиваются менее чем на 100 %, и жесткие бандажи, такие как цинково-гипсовые повязки (ботинок Unna), и устройства с застежкой на липучке, которые не растягиваются вообще [64].

*Медицинский компрессионный трикотаж и его классы*

Медицинские компрессионные чулки сделаны из эластичной ткани. В зависимости от длины раз-

личают чулки до колена, до бедра и колготки. Они могут быть изготовлены на заказ или фабрично и доступны в стандартных размерах.

Компрессионные классы выделяют в зависимости от приложенного давления. Профиль давления для каждого компрессионного класса не одинаков в разных странах и измеряется различными нестандартизированными методами. Европейский предстандарт для медицинского компрессионного трикотажа предложен Европейским комитетом нормализации (ЕКН) (табл. 1) [8].

*Измерение внутреннего давления и жесткости чулка in vivo*

Необходимо стандартизировать измерения внутреннего давления и жесткости ткани чулка *in vivo*, чтобы проводить сравнение между различными компрессионными системами, а также для клинической практики и исследований. Жесткость ткани определяется увеличением давления внутренней поверхности на сантиметр увеличения окружности ноги при мышечном сокращении во время ходьбы или стояния [8]. При равном давлении в состоянии покоя пиковое давление и ширина полосы изменения давления на лодыжке намного выше у ткани с малым растяжением. Сочетание нескольких слоев компрессионных бинтов и наложение сверху чулок увеличивают давление на внутреннюю поверхность и жесткость кумулятивной компрессии.

*Практическое использование повязок*

Нет данных о преимуществе какого-либо из типов повязки (спиральная, восьмиобразная, циркулярная и т. д.). Однако важной особенностью хорошей компрессионной повязки является достаточно высокое пиковое давление при ходьбе для перемежающейся компрессии вен и терпимое давление в состоянии покоя. Повязка должна сохранять номинальное давление при применении в течение нескольких дней и ночей. При этом повязка должна отвечать следующим требованиям: хорошо стираться и быть пригодной для повторного использования.

Т а б л и ц а 1

**Компрессионные классы в зависимости от давления на лодыжке (рекомендации Европейского предстандарта Европейского комитета нормализации)**

Класс по ЕКН	Давление, мм рт. ст.	Уровень компрессии
A	10–14	Легкий
I	15–21	Средний
II	23–32	Умеренный
III	34–46	Сильный
IV	> 49	Очень сильный

Многослойные повязки лучше отвечают вышеупомянутым требованиям, чем однослойные.

Чтобы увеличить местное давление в определенном венозном сегменте после склерозирующей терапии или при венозной язве, расположенной позади медиальной лодыжки, можно использовать прокладки или рулончики из различных материалов.

### Практическое использование компрессионных чулок

Ношение чулок следует назначать только при условии, что пациенты в состоянии носить их регулярно. Были созданы различные устройства для облегчения надевания чулок. Лучше всего надевать их с утра [29]. Новые чулки нужно назначать через 3–6 месяцев их ежедневного ношения.

Т а б л и ц а 2

#### Эффект компрессионной терапии

Параметр	Метод оценки
Давление под повязкой	МСТ-тестер [6, 47]
Уменьшение отека	Волометрия, изотопы, УЗИ [18, 19, 5063]
Уменьшение венозного объема	Флебография, венозная сцинтиграфия, ВПГ [10, 17, 24, 46, 49, 51]
Увеличение скорости венозного кровотока	Время циркуляции (изотопы), дуплекс
Венозный отток в центральные отделы	Венозная сцинтиграфия, показатели сердечного выброса [39]
Уменьшение венозного рефлюкса	Дуплекс, ВПГ [49, 58]
Уменьшение артериального притока	Дуплекс, клиренс ксенона, лазерный доплер [37, 37, 44]
Увеличение лимфодренажа	Изотопная и непрямая лимфография [16]
Влияние на микроциркуляцию	Капилляроскопия, измерение напряжения кислорода в тканях, лазерная доплерография [1, 3, 36, 38]
Улучшение функций венозной помпы	Волометрия стопы, ВПГ, измерение венозного давления [10, 22, 24, 25, 52, 59, 66]
Влияние на ультраструктуры и цитокины	Микроскопия и гистохимия [12, 23, 26, 40]

ВПГ – воздушная плетизмография

Т а б л и ц а 3

#### Результаты клинических исследований по применению компрессии и эффективность дополнительного применения устройств для перемежающейся пневматической компрессии

Источник	Количество пациентов	Вид компрессии	Тип устройства для ППК	Результат
21	21	Компрессионная повязка	Flowtron Mk2 (A/C 2002)	Субъективное улучшение
14	17	—	Циркулярная система-сапожок Конечниодиастилическая пневматическая компрессия	Все пациенты излечены или их состояние улучшилось
53	8	Эластическая повязка	Последовательная и постепенная ППК	Уменьшение времени заживления язв ( $p < 0,05$ )
11	45	ПЭК	SCD (Kendall) <sup>1</sup>	Увеличение уровня заживления язв ( $p < 0,05$ )
11	22	Сапожок Unna	Однокамерное устройство ППК <sup>2</sup>	Улучшение заживления язв
57	53	Сапожок Unna	ПЭК/ППК (Home Rx, Kendall)	Одинаково эффективны при заживлении язв
56	16	Компрессионные повязки	ППК	Одинаково эффективны при заживлении язв
31	47	Четырехслойные повязки	ППК	Ускорение заживления ( $p < 0,05$ )
2	76	ПЭК	Flowtron plus (AC2002)	Применение ППК уменьшило время лечения и улучшило качество жизни
45	104	—	Сравнение быстрой и медленной ППК	Применение быстрой ППК приводило к более быстрому заживлению ( $p = 0,02$ ) и у большого количества пациентов ( $p = 0,03$ )

ППК – перемежающаяся пневматическая компрессия; ПЭК – постепенная эластическая компрессия.

<sup>1</sup> Компрессионные чулки (30–40 мм рт. ст.) плюс последовательная ППК ежедневно.

<sup>2</sup> Сапожок Unna плюс ППК один час дважды в неделю (50 мм рт. ст. сжатие 90 с, расслабление 30 с).

### *Пережимающие пневматические компрессионные устройства*

Пережимающие пневматические компрессионные устройства состоят из одной или, что предпочтительно, многих неэластичных манжет, которые периодически и/или последовательно раздуваются. Согласно немногочисленным данным рандомизированных контролируемых исследований, эти устройства клинически эффективны как компонент лечения венозных язв [35].

### *Качество жизни и адекватность терапии*

Несколько исследований показали улучшение качества жизни при компрессионной терапии [4, 9, 34, 63]. Адекватной такая терапия является в случаях предотвращения рецидива язвы [5, 7, 42, 48, 54]. Регулярное ежедневное использование компрессионных чулок в течение, по крайней мере, двух лет после тромбоза глубоких вен может

уменьшить уровень и тяжесть посттромботического синдрома [7, 54].

### *Способы воздействия*

Сведения об эффективности компрессионной терапии и методах ее оценки приведены в табл. 2.

### *Клиническое применение*

Показания для компрессионной терапии, основанные на доказательной базе, приведены в табл. 3.

Степень А рекомендации использования компрессионной терапии применяют для лечения венозных язв и профилактики посттромботического синдрома. Применение длительной компрессии противопоказано больным с тяжелой недостаточностью артериального кровообращения или тяжелым нарушением чувствительности стоп.

Степень В и С применяют при других показаниях к компрессионной терапии, таких как венозный отек и лимфедема.

**Подготовили В.Г. Мишалов, Н.Ю. Литвинова**

## Литература

1. Abu-Own A., Shami S.K., Chittenden S.J. et al. Microangiopathy of the skin and the effect of leg compression in patients with chronic venous insufficiency // *J. Vasc. Surg.*— 1994.— 19.— P. 1074—1083.
2. Alpagut U., Dayioglu E. Importance and advantages of intermittent external pneumatic compression therapy in venous stasis ulceration // *Angiology.*— 2005.— 56.— P. 19—23.
3. Belcaro G., Gaspari A.L., Legnini M. et al. Evaluation of the effects of elastic compression in patients with chronic venous hypertension by laser-Doppler flowmetry // *Acta Chir. Belg.*— 1988.— 88.— P. 163—167.
4. Benigni J.P., Sadoun S., Allaert F.A., Vin F. Efficacy of Class 1 elastic compression stockings in the early stages of chronic venous disease. A comparative study // *Int. Angiol.*— 2003.— 22.— P. 383—392.
5. Blair S.D., Wright D.D., Backhouse C.M. et al. Sustained compression and healing of chronic venous ulcers // *Br. Med J.*— 1988.— 297.— P. 1159—1161.
6. Borzeix M.G., Anginard J., Dedieu F. et al. Effect of a combination of coumarin derivatives and rutoside on venous and lymphatic circulations during severe constriction of the caudal vena cava in rabbits // *Arzneimittelforschung.*— 1995.— 45.— P. 262—266.
7. Brandjes D.P., Buller H.R., Heijboer H. et al. Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis // *Lancet.*— 1997.— 349.— P. 759—62.
8. CEN. Comité Européen de Normalisation. In: European Prestandard. Medical compression hosiery.— Brussels: European Committee for Standardization, 2001.— P. 1—40.
9. Charles H. Does leg ulcer treatment improve patients' quality of life? // *J. Wound Care.*— 2004.— 13.— P. 209—213.
10. Christopoulos D.G., Nicolaidis A.N., Szendro G. et al. Air-plethysmography and the effect of elastic compression on venous hemodynamics of the leg // *J. Vasc. Surg.*— 1987.— 5.— P. 148—159.
11. Coleridge Smith P., Sarin S., Hasty J., Scurr J.H. Sequential gradient pneumatic compression enhances venous ulcer healing: a randomized trial // *Surgery.*— 1990.— 108.— P. 871—875.
12. Dai G., Tsukurov O., Chen M. et al. Endothelial nitric oxide production during in vitro simulation of external limb compression // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*— 2002.— 282.— P. H2066—75.
13. Delis K.T., Husman M., Kalodiki E. et al. In situ hemodynamics of perforating veins in chronic venous insufficiency // *J. Vasc. Surg.*— 2001.— 33.— P. 773—782.
14. Dillon R.S. Treatment of resistant venous stasis ulcers and dermatitis with the end-diastolic pneumatic compression boot // *Angiology.*— 1986.— 37.— P. 47—56.
15. Eklof B., Rutherford R.B., Bergan J.J. et al. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement // *J. Vasc. Surg.*— 2004.— 40.— P. 1248—1252.
16. Franzeck U.K., Spiegel I., Fischer M. et al. Combined physical therapy for lymphedema evaluated by fluorescence microlymphography and lymph capillary pressure measurements // *J. Vasc. Res.*— 1997.— 34.— P. 306—311.
17. Gjores J.E., Thulesius O. Compression treatment in venous insufficiency evaluated with foot volumetry // *Vasc.*— 1977.— 6.— P. 364—368.
18. Gniadecka M., Karlsmark T., Bertram A. Removal of dermal edema with class I and II compression stockings in patients with lipodermatosclerosis // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 1998.— 39.— P. 966—970.
19. Gniadecka M. Dermal oedema in lipodermatosclerosis: distribution, effects of posture and compressive therapy evaluated by high-frequency ultrasonography // *Acta Derm. Venereol.*— 1995.— 75.— P. 120—124.
20. Hanrahan L.M., Araki C.T., Fisher J.B. et al. Evaluation of the perforating veins of the lower extremity using high resolution duplex imaging // *J. Cardiovasc. Surg. (Torino).*— 1991.— 32.— P. 87—97.
21. Hazarika E.Z., Wright D.E. Chronic leg ulcers. The effect of pneumatic intermittent compression // *Practitioner.*— 1981.— 225.— P. 189—192.
22. Hirai M., Iwata H., Hayakawa N. Effect of elastic compression stockings in patients with varicose veins and healthy controls measured by strain gauge plethysmography // *Skin. Res. Technol.*— 2002.— 8.— P. 236—239.
23. Howlader M.H., Smith P.D. Increased plasma total nitric oxide among patients with severe chronic venous disease // *Int. Angiol.*— 2002.— 21.— P. 180—186.
24. Ibegbuna V., Delis K.T., Nicolaidis A.N., Aina O. Effect of elastic compression stockings on venous hemodynamics during walking // *J. Vasc. Surg.*— 2003.— 37.— P. 420—425.
25. Jungbeck C., Thulin I., Darenheim C., Norgren L. Graduated compression treatment in patients with chronic venous insufficiency: A study comparing low and medium grade compression stockings // *Phlebology.*— 1997.— 12.— P. 142—145.
26. Kahle B., Idzko M., Norgauer J. et al. Tightening tight junctions with compression therapy // *J. Invest. Dermatol.*— 2003.— 121.— P. 1228—1229.
27. Kalodiki E., Calahoras L.S., Delis K.T. et al. Air plethysmography: the answer in detecting past deep venous thrombosis // *J. Vasc. Surg.*— 2001.— 33.— P. 715—720.
28. Kalodiki E., Nicolaidis A.N. Air-plethysmography for the detection of acute DVT: New criteria // *Vasc. Surg.*— 1997.— 31.— P. 123—129.
29. Kalodiki E. The economy class syndrome and the correct way to wear graduated elastic compression stockings // *Br. Med J.*— 2001.— <http://www.bmj.com/cgi/eletters/322/7280/188#20424>.

30. Kalodiki E., Calahoras L., Nicolaides A.N. Make it easy: duplex examination of the venous system // *Phlebology*.— 1993.— 8.— P. 17–21.
31. Kumar S., Samraj K., Nirujogi V. et al. Intermittent pneumatic compression as an adjuvant therapy in venous ulcer disease // *J. Tissue Viability*.— 2002.— 12.— P. 42–48.
32. Labropoulos N., Giannoukas A.D., Nicolaides A.N. et al. New insights into the pathophysiologic condition of venous ulceration with color-flow duplex imaging: implications for treatment? // *J. Vasc. Surg.*— 1995.— 22.— P. 45–50.
33. Labropoulos N., Kang S.S., Mansour M.A. et al. Primary superficial vein reflux with competent saphenous trunk // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*— 1999.— 18.— P. 201–206.
34. Loftus S. A longitudinal, quality of life study comparing four layer bandaging and superficial venous surgery for the treatment of venous leg ulcers // *J. Tissue Viability*.— 2001.— 11.— P. 14–19.
35. Mani R., Vowden K., Nelson E.A. Intermittent pneumatic compression for treating venous leg ulcers // *Cochrane Database Syst. Rev.*— 2001.— P. CD001899.
36. Mayrovitz H.N., Delgado M., Smith J. Compression bandaging effects on lower extremity peripheral and sub-bandage skin blood perfusion // *Ostomy Wound Manage.*— 1998.— 44.— P. 56–64.
37. Mayrovitz H.N., Larsen P.B. Effects of compression bandaging on leg pulsatile blood flow // *Clin. Physiol.*— 1997.— 17.— P. 105–117.
38. Mayrovitz H.N., Sims N. Effects of ankle-to-knee external pressures on skin blood perfusion under and distal to compression // *Adv. Skin Wound Care.*— 2003.— 16.— P. 198–202.
39. Mostbeck A., Partsch H., Peschl L. Alteration of blood volume distribution throughout the body resulting from physical and pharmacological interventions // *Vasc* 1977.— 6.— P. 137–142.
40. Murphy M.A., Joyce W.P., Condon C., Bouchier-Hayes D. A reduction in serum cytokine levels parallels healing of venous ulcers in patients undergoing compression therapy // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*— 2002.— 23.— P. 349–352.
41. Neglen P., Raju S. A comparison between descending phlebography and duplex Doppler investigation in the evaluation of reflux in chronic venous insufficiency: a challenge to phlebography as the «gold standard» // *J. Vasc. Surg.*— 1992.— 16.— P. 687–693.
42. Nelson E.A., Bell-Syer S.E., Cullum N.A. Compression for preventing recurrence of venous ulcers // *Cochrane Database Syst. Rev.*— 2000.— P. CD002303.
43. Nicolaides A.N. Investigation of chronic venous insufficiency: A consensus statement (France, March 5–9, 1997) // *Circulation*.— 2000.— 102.— P. E126–163.
44. Nielsen H.V. Effects of externally applied compression on blood flow in subcutaneous and muscle tissue in the human supine leg // *Clin. Physiol.*— 1982.— 2.— P. 447–457.
45. Nikolovska S., Arsovski A., Damevska K. et al. Evaluation of two different intermittent pneumatic compression cycle settings in the healing of venous ulcers: a randomized trial // *Med. Sci. Monit.*— 2005.— 11(7).— P. 337–343.
46. Partsch B., Partsch H. Calf compression pressure required to achieve venous closure from supine to standing positions // *J. Vasc. Surg.*— 2005.— 42.— P. 734–738.
47. Partsch H., Clark M., Bassez S. et al. Measurement of lower leg compression in vivo: recommendations for the performance of measurements of interface pressure and stiffness: consensus statement // *Dermatol. Surg.*— 2006.— 32.— P. 224–233.
48. Partsch H., Kaulich M., Mayer W. Immediate mobilisation in acute vein thrombosis reduces post-thrombotic syndrome // *Int. Angiol.*— 2004.— 23.— P. 206–212.
49. Partsch H., Menzinger G., Mostbeck A. Inelastic leg compression is more effective to reduce deep venous reflux than elastic bandages // *Dermatol. Surg.*— 1999.— 25.— P. 695–700.
50. Partsch H., Winiger J., Lun B. Compression stockings reduce occupational leg swelling // *Dermatol. Surg.*— 2004.— 30.— P. 737–743.
51. Partsch H. Compression therapy of the legs. A review // *J. Dermatol. Surg. Oncol.*— 1991.— 17.— P. 799–805.
52. Partsch H. Improvement of venous pump function in chronic venous insufficiency by compression. Role of compression pressure and material // *Vasc* 1984.— 13.— P. 58–64.
53. Pekkanmaki K., Kolari P.J., Kiistala U. Intermittent pneumatic compression treatment for post-thrombotic leg ulcers // *Clin. Exp. Dermatol.*— 1987.— 12.— P. 350–353.
54. Prandoni P., Lensing A.W., Prins M.H. et al. Below-knee elastic compression stockings to prevent the post-thrombotic syndrome: a randomized, controlled trial // *Ann. Intern. Med.*— 2004.— 141.— P. 249–256.
55. Raju S. New approaches to the diagnosis and treatment of venous obstruction // *J. Vasc. Surg.*— 1986.— 4.— P. 42–54.
56. Rowland J. Intermittent pump versus compression bandages in the treatment of venous leg ulcers // *Aust. N. Z. J. Surg.*— 2000.— 70.— P. 110–113.
57. Schuler J.J., Maibenco T., Megerman J. et al. Treatment of chronic venous ulcers using sequential gradient intermittent pneumatic compression // *Phlebology*.— 1996.— 11.— P. 111–116.
58. Spence R.K., Cahall E. Inelastic versus elastic leg compression in chronic venous insufficiency: a comparison of limb size and venous hemodynamics // *J. Vasc. Surg.*— 1996.— 24.— P. 783–787.
59. Stoberl C., Gabler S., Partsch H. Prescription of medical compression stocking according to the indication — measuring of venous pumping function // *Vasc.*— 1989.— 18.— P. 35–39.
60. Valentin L.I., Valentin W.H., Mercado S., Rosado C.J. Venous reflux localisation: comparative study of venography and duplex scanning // *Phlebology*.— 1993.— 8.— P. 124–127.
61. van Bemmelen P.S., Bedford G., Beach K., Strandness D.E. Quantitative segmental evaluation of venous valvular reflux with duplex ultrasound scanning // *J. Vasc. Surg.*— 1989.— 10.— P. 425–431.
62. van Geest A.J., Veraart J.C., Nelemans P., Neumann H.A. The effect of medical elastic compression stockings with different slope values on edema. Measurements underneath three different types of stockings // *Dermatol. Surg.*— 2000.— 26.— P. 244–247.
63. Vayssairat M., Ziani E., Houot B. Placebo controlled efficacy of class 1 elastic stockings in chronic venous insufficiency of the lower limbs // *J. Mai Vasc.*— 2000.— 25.— P. 256–262.
64. Vin F., Benigni J.P. Compression therapy. International Consensus Document Guidelines according to scientific evidence // *Int. Angiol.*— 2004.— 23.— P. 317–345.
65. Welch H.J., Faliakou E.C., McLaughlin R.L. et al. Comparison of descending phlebography with quantitative photoplethysmography, air plethysmography, and duplex quantitative valve closure time in assessing deep venous reflux // *J. Vasc. Surg.*— 1992.— 16.— P. 913–919.
66. Zajkowski P.J., Proctor M.C., Wakefield T.W. et al. Compression stockings and venous function // *Arch. Surg.*— 2002.— 137.— P. 1064–1068.

# Лечение хронической венозной недостаточности нижних конечностей

## Часть III

### Медикаментозное лечение <sup>1</sup>

#### Веноактивные препараты

Препараты с венозной активностью (ВАП) являются ксеногенной группой препаратов растительного или синтетического происхождения (табл. 1) [129, 130].

Многочисленные данные рандомизированных двойных слепых исследований продемонстрировали противоотечный эффект и эффективное уменьшение симптомов хронических заболеваний вен (ХЗВ), таких как тяжесть, боль и дискомфорт в ногах, при применении ВАП. Это легло в основу признания их важным компонентом терапевтического лечения при всех стадиях болезни. ВАП могут усилить эффективность компрессионной терапии, а некоторые из них ускоряют заживление язв ноги.

#### Механизм действия

ВАП имеют два патофизиологических механизма действия. Они действуют на макроциркуляторные нарушения в венозной стенке и венозных клапанах, являющиеся причиной венозной гипертензии, а также изменяют микрогемодинамические эффекты венозной гипертензии — причину венозной микроангиопатии [52]. Механизм воздействия зависит от вида лекарственного средства.

#### Действие на уровне макроциркуляции

Механизмы воздействия на стенку и клапаны вены описаны в табл. 2 [3–5, 7, 8, 14, 19–21, 24, 27, 33, 53, 61, 65, 76, 78–80, 84, 85, 96, 100, 111, 119, 121, 136, 137, 143, 150, 151, 154, 156]. До недавнего вре-

мени самой популярной была теория, что слабость стенки вены приводит к венозной дилатации и вызывает вторичную клапанную недостаточность. Поэтому исследования действия ВАП сосредотачивались в течение долгого времени на их влиянии на венозный тонус. Отмечено, что большинство ВАП, как выяснилось, увеличивало венозный тонус путем, связанным с метаболизмом норадrenalина. Микронизированная очищенная флавоноидная фракция (МИФФ) [65, 76, 84, 143, 154] продлевает норadrenergическую активность, гидроксипролепидин [5, 61] блокирует инактивацию норadrenergического агониста и глицилла [14, 24, 27, 78, 100, 136, 137] является агонистом  $\alpha$ -adrenergических рецепторов. Высокий тропизм к венозной стенке имеют МИФФ [50] и гидроксипролепидин [33, 111, 119]. Точный механизм действия других препаратов на венозный тонус не известен.

Как было уже упомянуто в части 1 Руководства, ХЗВ связана с первичным поражением венозных клапанов, вызванным воспалением [118, 150]. Выяснено какие препараты уменьшают различные элементы воспалительного каскада, особенно адгезию лейкоцитов к эндотелию [7, 20, 21, 79, 80, 85], которые важны во многих аспектах этой болезни [113, 149, 152].

#### Действие на уровне микроциркуляции

##### Капиллярная резистентность

Многочисленные исследования показали, что ВАП в состоянии увеличить капиллярную устойчивость и уменьшить капиллярную фильтрацию. Это — МИФФ [9, 11, 22, 23, 28, 45, 64, 69, 86, 88, 107, 109, 115, 116, 124, 125, 144, 158], рутозиды [34, 63, 108, 140, 141], эсцин [71], экстракты исландского лишайника [25, 26, 147], проантоцианидины [52, 99, 170] и кальция добесилат [31, 105, 159, 169]. Защитный эффект МИФФ на капилляры может быть связан с торможением адгезии лейкоцита к капиллярам [23, 86, 107, 116, 124, 125]. Это усиливается микронизацией [87].

<sup>1</sup> Початок у № 2, 2010, с. 14–21 та № 3, 2010, с. 29–35.

Стаття надійшла до редакції 9 листопада 2010 р.

Мішалов Володимир Григорович, д. мед. н., проф., зав. кафедри 01023, м. Київ, вул. Шовковична, 39/1. Тел. (44) 255-15-60

Т а б л и ц а 1

**Классификация основных веноактивных препаратов**

Группа	Действующее вещество	Источник	Доза, мг/сутки
Бензопироны	Кумарин	Донник (мелилот аптечный) Ясменник душистый (асперула душистая)	90 с троксерутином (540)
Гамма-бензопироны (флавоноиды)	Диосмин	Вид — цитрусовые (японская софора)	300—600
	Микронизированная очищенная флавоноидная фракция	Золотистые померанцы	1000
	Рутин и рутозиды	Японская софора	1000
	О-(β-гидроксэтил)-рутозиды (троксерутин)	Вид — эвкалиптовые Гречиха съедобная	
Сапонины	Эсцин	Конский каштан	Вначале 120, затем 60
	Экстракт иглицы	Иглица шиповатая	2—3 таблетки
Другие растительные экстракты	Антоцианы	Черника Виноградные косточки	116
	Проантоцианидины (олигомеры)	Приморская сосна	100—300
	Экстракт Гинкго, гептаминол и троксерутин	Гинкго двулопастный	2 пакетика
Синтетические препараты	Кальция добесилат	Синтез	1000—1500
	Бензарон	Синтез	400—600
	Нафтазон	Синтез	30

Т а б л и ц а 2

**Механизм действия веноактивных препаратов на венозный тонус и венозную стенку**

Группа	Компонент	Действие на венозный тонус	Действие на венозную стенку и клапаны
Бензопироны Гамма-бензопироны (флавоноиды)	МИФФ	Повышает венозный тонус путем продлонгации норадренергической активности	Защищает эндотелиальные клетки от гипоксии
	Рутин и рутозиды	Имеет сродство к венозному эндотелию Высокое сродство к венозной стенке, повышает венозный тонус блокированием инактивации норадреналина	Предотвращает рефлюкс ингибированием адгезии лейкоцитов к эндотелию —
Соединение α-бензопиринов и γ-бензопиринов Сапонины	Кумарин и рутин	Усиливает венозный кровоток	—
	Эсцин (экстракт плодов конского каштана)	Увеличивает венозный тонус	Защищает эндотелий вен от гипоксии
	Экстракт иглицы	Веноконстрикция и агонизм к венозным α <sub>1</sub> -адренергическим рецепторам	Защищает эндотелий вен от гипоксии
Другие растительные экстракты	Проантоцианидины (олигомеры, виноградные косточки)	—	Защищает эндотелий от гипоксии
	Пикногенол (приморская сосна)	—	
	Гинкго двулопастный	—	Защищает эндотелий от гипоксии
Синтетические продукты	Кальция добесилат	Повышает венозный тонус	—
	Нафтазон	—	Ускоряет пролиферацию эндотелия

*Лимфатический дренаж*

Эффективность кумарина при лимфедеме была описана Келси Смитом [35]. Кумарин в сочетании с рутином уменьшают высокобелковый отек стимулированием протеолиза [36], МИФФ улучшает лимфатический отток и увеличивает количество лимфатических сосудов [12, 43, 89], а добесилат кальция увеличивает лимфатический дренаж [37, 126, 127, 148].

*Противовоспалительная защита*

В моделях воспаления кожи на животных ВАП уменьшают воспалительную реакцию различными механизмами. Многочисленные публикации подтвердили нейтрализацию свободных радикалов, антиэластазные и антигиалуронидазные свойства у большинства ВАП: рутозиды [17, 90], эсцин [102], экстракты иглицы [55], проантоциа-

нидины [99, 170], кальция добесилат [32, 72, 146] и МИФФ [44, 82, 95].

*Гемореологические изменения*

Изменения гемореологического статуса характерны для ХЗВ и проявляются увеличенной вязкостью крови из-за сокращения объема плазмы и увеличенного уровня фибриногена как следствие воспаления [18], огромных эритроцитарных скоплений около венул, что уменьшает кровоток и доставку кислорода эритроцитами. Их агрегация и увеличение вязкости крови возрастают при прогрессировании болезни [18]. Некоторые ВАП уменьшают агрегацию эритроцитов (гинкго двулопастный — *Ginkgo biloba*) [18] и вязкость крови (МИФФ [1, 93], кальция добесилат [161]), увеличивают скорость эритроцитов (МИФФ) [93]. Суммарный эффект воздействия ВАП на микроциркуляцию описан в табл. 3.

Т а б л и ц а 3

**Механизм воздействия веноактивных препаратов на микроциркуляцию и лимфатические сосуды**

Группа	Компонент	Действие на проницаемость капилляров	Действие на лимфатическую сеть	Противовоспалительный эффект	Гемореологические показатели
Бензопироны Гамма-бензопироны (флавоноиды)	МИФФ	Уменьшает гиперпроницаемость преимущественно за счет ингибции адгезии лейкоцитов к капиллярам	Усиливает лимфоток и увеличивает количество функционирующих сосудов	Уменьшает высвобождение медиаторов воспаления путем ингибции циркуляции и адгезии лейкоцитов на уровне микроциркуляции	Уменьшает гемоконцентрацию и увеличивает скорость эритроцитов
	Рутин и рутозиды	Уменьшает гиперпроницаемость	—	Ингибирует генерацию свободных радикалов	—
Соединение α-бензопиранов и γ-бензопиранов Сапонины	Кумарин и рутин	Благоприятное воздействие на микроциркуляцию	Стимулирует протеолиз высокобелкового отека Увеличивает лимфатический ток	—	—
	Эсцин	Уменьшает фильтрацию капилляров	—	Нейтрализация свободных радикалов	—
	Экстракт иглицы	Уменьшает проницаемость	—	Антиэластазные и антигиалуронидазные свойства	—
Другие растительные экстракты	Проантоцианидины (олигомеры)	Уменьшает проницаемость	—	Нейтрализация свободных радикалов	—
	Гинкго двулопастный	—	—	—	Улучшает реологию крови
Синтетические продукты	Кальция добесилат	Увеличивает резистентность капилляров путем удержания частиц реактивного кислорода в капиллярах и гистаминового эффекта	Улучшает лимфодренаж	Антиоксидантный и ангиопротекторный эффект	Уменьшает вязкость крови
	Нафтазон Синтетический диосмин	—	—	Усиливает активность азотоксидной синтетазы в клетках эндотелия	—

### **Терапевтический эффект орального приема ВАП на симптомы ХЗВ**

Главные показания для приема ВАП — симптомы, связанные с варикозными венами, ХЗВ (тяжесть, ощущение дискомфорта в ногах, зуд, боль вдоль варикозной вены), или менее определенные, но часто связанные с патологией (парестезии, вечерние судороги или синдром «беспокойных ног»), отеки [18, 130, 131].

Эффективность препаратов подробно исследована в двух обзорах по применению ВАП [101, 129].

Изучены многие ВАП, находящиеся в естественных продуктах (флавоноиды: рутозид, экстракты коры французской приморской сосны, виноградных косточек, микронизированный диосмин и гидросмин, дунатриевый флавоидат; сапонины: азиатский щитолистник — *centella asiatica*), и в синтетических продуктах (кальция добесилат, нафтазон, аминафтон и хромокарб) [101]. Эффективность приема препаратов при различных симптомах ХЗВ с указанием степени рекомендации представлена в табл. 4.

### **Терапевтическая эффективность орального приема ВАП при отеках венозной этиологии**

Хотя отек — необязательный признак, это одна из самых частых и типичных жалоб при ХЗВ. Для подтверждения венозного происхождения отека нужно исключить все другие причины. Хронический венозный отек описан как спорадический локальный односторонний или двусторонний отек на ногах. Он увеличивается с длительным ортостатическим положением и уменьшается при возвышенном положении ног [128].

В нескольких плацебоконтролируемых исследованиях [38, 48, 77, 91, 112, 122, 155, 160, 167] до-

казали эффективность ВАП, таких как МИФФ [91], рутозиды [38, 112, 122], экстракты плодов лошадиного каштана [48], кальция добесилат [167], проантоцианидин [77], рутин и кумарин [160]. В этих исследованиях оценка эффективности препарата была основана на объективных измерениях: исследовании окружности ноги, наклеивании полоски с тензометрическим датчиком — плетизмографии и изучении водного баланса. Результаты метаанализа подтвердили эффективность таких лекарств [16, 101].

### **Фармакологическое лечение язв**

Заживление венозных язв (стадия С6), как показали двойные слепые исследования, ускоряется при использовании МИФФ [68, 70, 135], что подтвердилось в 2005 г. при метаанализе пяти исследований, в которых МИФФ использовали как дополнение к стандартному лечению у 723 пациентов с ХЗВ стадии С6, по классификации CEAP [39].

А использование экстракта плодов лошадиного каштана или гидроксирутозидов не продемонстрировало преимуществ при лечении хронической венозной недостаточности [49, 117] или для предотвращения рецидива венозной язвы [168].

Небольшое количество других препаратов использовали с переменным успехом. Станазол — фибринолитический анаболический стероид — растворяет перикапиллярные сгустки фибрина, но не ускоряет заживления язвы [41]. Расстройства коагуляции, наблюдаемой у больных с ХЗВ, нивелируются «Аспирином» [92], но данных для утверждения, что это может предотвратить тромбоэмболические события у больных с ХЗВ, недостаточно [52]. Применение антагониста рецепторов тромбоспандина не показало преимуществ по сравнению с компрессионной терапией для лечения язв

Т а б л и ц а 4

#### **Суммарное воздействие ВАП на симптомы, отек и изменение кожи**

<b>Компонент</b>	<b>Положительный эффект на симптомы</b>	<b>Уровень рекомендации [291]</b>
Кальция добесилат	Судороги, синдром «беспокойных ног», чувство отечности, отек	A
МИФФ	Боль, судороги, чувство тяжести, отечность, трофические изменения, венозные язвы	A
Гидроксиэтил-рутозиды	Зуд, отек	A
Эсцин, экстракт конского каштана	Боль, отек	B
Экстракт иглицы	Боль, отек	B
Синтетические диосмины	Боль, отек	B
Троксерутин	Боль, отек	B
Гинкго двулопастный	—	B
Проантоцианидины	Боль	B
Троксерутин-кумарин	—	B
Нафтазон	—	B

[97]. В нескольких исследованиях по использованию пентоксифиллина для заживления язв наблюдали низкую эффективность этого препарата, и его роль в лечении пока не ясна [40, 47, 52].

### **Безопасность ВАП**

Безопасность ВАП достаточно высока, за исключением гепатотоксичности кумарина и бензарона. Побочные эффекты, обычно связанные с ВАП, являются желудочно-кишечными (боль в животе, желудочный дискомфорт, тошнота, диспепсия, рвота и диарея) или неврологическими (бессонница, сонливость, головокружение, головная боль и усталость). Они встречаются приблизительно у 5 % больных [6, 98, 162]. Некоторые ВАП можно использовать без проблем в течение второго и третьего триместров беременности, но нет отдаленных наблюдений, подтверждающих их полную безопасность. Таким образом, рекомендуют соблюдать осторожность при назначении ВАП женщинам, кормящим грудью, из-за отсутствия данных относительно попадания этих лекарств в молоко.

### **Показания к оральному применению ВАП**

Во Франции, где ВАП широко применяют, в рекомендациях по их приему, описанному в статье «Венотропы при венозной недостаточности», отмечено, что не стоит назначать ВАП без связанных с болезнью симптомов (тяжесть в ногах, боль, синдром «беспокойных ног») или при варикозных венах, если они не связаны с симптомами [132]. Кроме того, ВАП не следует применять дольше 3 мес, за исключением случаев рецидива симптомов после прекращения лечения, также не следует назначать одновременно несколько ВАП.

Исследования применения ВАП многочисленны, а противоотечное их действие объективно продемонстрировано в двойных слепых исследованиях. ВАП можно назначать как первоочередное лечение при связанных с ХЗВ симптомах и отеках у больных с любой стадией болезни. На ранних стадиях ВАП можно использовать в сочетании со склерозирующей терапией, хирургическим вмешательством и/или компрессионной терапией [98, 129].

Метаанализ применения МИФФ подтвердил их ценный вклад в лечение язвы как дополнение к стандартной терапии [39].

### **Комбинация ВАП с компрессионной терапией**

ВАП может усилить эффект компрессии. Двойное слепое исследование продемонстрировало, что комбинация компрессии и ВАП была более эффективной, чем только компрессия [112, 155], и можно назначать ВАП вместо нее при противопоказаниях к компрессии при артериальной недостаточности, невропатиях или плохой переносимости (индивидуальные реакции, летняя высокая температура).

Только в одном рандомизированном исследовании сравнивали прием ВАП и ношение компрессионных чулок для предотвращения отеков [49].

### **Местное лечение**

ВАП и гепариноиды смешаны в препаратах для местного применения. Такая формула, особенно в гелях, имеет эффект ослабления небольшого количества симптомов. У естественного гепарина и гепариноидов есть противовоспалительные свойства, болеутоляющий эффект через инактивацию гистамина и антитромботические эффекты. Чрескожная эффективность ВАП и гепариноидов зависит от их концентрации. Несколько препаратов включают и другие активные вещества, такие как полидоканол или местные анестезирующие средства. Двойное слепое исследование показало преимущество длительного противоотечного применения геля с рутозидом.

### **Другие препараты**

#### **Пентоксифиллин**

##### *Механизм воздействия*

Пентоксифиллин — вазоактивное лекарственное средство, которое уменьшает адгезию лейкоцитов, обладает реологическим действием на эритроциты и умеренной фибринолитической активностью [46].

##### *Эффективность*

В систематическом обзоре Jull и другие авторы проанализировали результаты 8 клинических исследований (у 547 взрослых пациентов) с 1983 по 1999 г. Сравнивали пентоксифиллин с плацебо, с компрессией (n = 445) или без нее (n = 102) [83]. Был сделан вывод, что пентоксифиллин оказывает дополнительный эффект при лечении венозных язв с помощью компрессии и, возможно, эффективен у пациентов, не применяющих компрессию. Однако эти результаты получены для старых исследований с устаревшей методологией. В двух из этих исследований не сообщали о диагностических методах, подтверждающих венозную этиологию язв, хотя диагноз основан на клинических симптомах только в четырех случаях и подтверждался доплерографией в только двух.

Результаты недавних испытаний не являются заключительными. В одном из них результаты применения пентоксифиллина и плацебо не достигли статистической достоверности [47]. Однако плацебоконтролируемые двойные слепые исследования Falanga [58] и Belcaro [13] показали эффективность пентоксифиллина при лечении язв ног. В открытом рандомизированном испытании со спорной методологией (стационарных

больных не отделяли от амбулаторных) Nikolovska [114] получен хороший результат лечения язв пентоксифиллином без компрессии. В исследовании [58] более высокая доза пентоксифиллина (800 мг 3 раза в 1 сут) была эффективнее, чем более низкая доза (1200 мг/сут).

*Комбинация с другими методами, такими как компрессия*

При терапии пентоксифиллином в комбинации в компрессией увеличился уровень заживляемости язв, по данным некоторых исследований [10, 13, 40, 47, 58, 120] или по собственным данным [113, 163]. Однако без адекватной компрессионной терапии пентоксифиллин нужно назначать только в тех случаях, когда компрессия плохо переносится или противопоказана.

*Общие рекомендации для применения*

Хотя пентоксифиллин относительно хорошо себя зарекомендовал, его ценность для лечения язв остается спорной, так об этом нет новых данных.

### **Простагландины E**

Эффективности простагландинов (ПГ) при лечении венозных язв было посвящено несколько исследований. Системные или местные ПГ скорее показаны при артериальных ишемических язвах. Метод действия ПГ достаточно не изучен. Вероятные механизмы его влияния могут включать небольшую дилатацию сосудов и увеличение кровотока в капиллярах, увеличение фибринолитической активности, действие на агрегацию тромбоцитов и лейкоцитов, их адгезию к эндотелию и сокращение активации лейкоцитов.

*Внутривенное применение простагландинов E*

В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании [138] 42 пациентам ежедневно в 250 мл изотонического раствора натрия хлорида в течение 6 нед рандомизированно внутривенно вливали за более чем 3 ч по 3 ампулы «Проставазина» (60 мкг ПГ E<sub>1</sub>) или 3 ампулы плацебо. По данным мультивариантного анализа в группе применения ПГ E<sub>1</sub> (n = 20) было значительно улучшился статус язвы по сравнению с плацебо (n = 22) (p < 0,001). Язвы зажили полностью у 8 (40 %) из 20 пациентов после применения ПГ E<sub>1</sub> по сравнению только с 2 (9 %) из 22 больных, принимающих плацебо. Также уменьшились сопутствующие клинические симптомы. В группе ПГ E<sub>1</sub> отек полностью исчез у 17 (85 %) из 20, тогда как в группе принимающих плацебо только у 7 (35 %) из 20 пациентов. Судороги икроножных мышц исчезли у 80 % и 87,5 % соответственно, экзема — в 50 и 9 %. Одновременно увеличилось напряжение кислорода в области язвы в среднем на 46 %. Побочных эффектов не отмечено за весь период лечения.

*Местное применение простагландинов E<sub>2</sub>*

G. Eriksson и соавт. [54] применили местное лечение ПГ E<sub>2</sub> в гидроколлоидных гранулах для 9 пациентов с хроническими язвами ног и оценили процесс заживления с помощью стереофотограмметрии. Язвы зажили полностью у 8 пациентов и почти полностью — у одного.

*Местное применение аналога простаглицлина — илопрост*

В многофокусном рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании у больных с венозными язвами для определения эффективности и толерантности местного применения гидрогеля простаглицлина (илопрост) [165] обследованы 34 пациента, получавшие плацебо, и 65, применявшие илопрост в двух концентрациях. Обе концентрации илопроста больные переносили хорошо. Во следующей публикации [164] та же команда сравнила эффект плацебо и илопроста в двух концентрациях у большего количества пациентов: у 49 из группы плацебо, у 49 — применявших 0,0005 % раствор илопроста и у 50 — использовавших 0,002 % раствор илопроста. Препараты наносили на края язвы и окружающую кожу дважды в неделю в течение 8 нед. Статистически достоверных отличий в пользу илопроста не отмечено ни в одном исследовании.

Всасывание местно наложенного илопроста может отличаться, по данным разных авторов. В испытании J. Meuer [106] илопрост не обнаруживали в плазме крови 40 % пациентов, тогда как он всасывался через дно язвы в различной концентрации в других исследованиях. Прямой зависимости между размером язвы и дозой илопроста не отмечено.

*Внутривенная или перилокальная инъекция простагландинов E<sub>1</sub>*

В исследовании [153] приняли участие 80 пациентов с ишемическими язвами: 25 из них назначали инъекции низких доз альпростадилла вокруг язв и внутривенно вводили изотонический раствор натрия хлорида, еще 25 — внутривенно альпростадилл и местно солевой раствор, а для контроля 30 пациентам вводили солевой раствор вокруг язв и внутривенно изотонический раствор натрия хлорида. У всех пациентов, применявших ПГ E<sub>1</sub>, наблюдали статистически значимое уменьшение диаметра язвы, боли и повышение чрескожного кислородного напряжения по сравнению с контролем. И внутривенное, и местное подкожное применение альпростадилла может быть полезным для лечения ишемических язв ноги, но подкожное назначение дешевле и легче для применения. Подобного исследования у больных с венозными язвами не выполняли.

*Показания*

Наличие хронических язв ног (С6) может быть показанием для внутривенного или местного при-

менения ПГ, но данных об этом немного и нет современных исследований по венозным язвам.

### *Общие рекомендации для использования простагландинов*

Поскольку эффективность еще не полностью подтверждена, их рекомендовать пока нельзя.

### **Местное лечение венозных язв**

Предложен широкий диапазон местных лекарственных средств и перевязок для отторжения некротических масс, грануляции и реэпителизации венозных язв, включая гидрогели, альгинаты, гидроколлоиды, ферментативные средства, факторы роста, пены и пленки [2, 15, 29, 51, 56, 57, 59, 60, 62, 67, 73–75, 81, 103, 104, 110, 123, 133, 134, 139, 142, 145, 157, 166].

Тканевые эквиваленты кожи, основанные на культивируемых кератиноцитах и фибробластах, как сообщалось [30], ускоряли заживление язв. Однако нет доказательств первого уровня о том, что другие средства обеспечивают дополнительный эффект простому перевязыванию раны и компрессионной терапии.

Местно применение антибиотиков у больных с венозными язвами неоправдано из-за появления устойчивых микроорганизмов и увеличения риска контактного дерматита [94, 157]. Однако системные антибиотики показаны при наличии  $\beta$ -гемолитического стрептококка и признаков инфекции мягких тканей. Местные антисептики имеют клеточную токсичность, которая превышает их бактерицидные свойства и, как выяснилось, ухудшают эпителизацию раны [66].

**Подготовили В.Г. Мишалов, Н.Ю. Литвинова**

## **Литература**

1. Allegra C., Bartolo M. Jr., Carioti B., Cassiani D. An original microhaemorrhological approach to the pharmacological effects of Daflon 500 mg in severe chronic venous insufficiency // *Int. J. Microcirc. Clin. Exp.*— 1995.— 15, suppl. 1.— P. 50–54.
2. Alvarez O. Moist environment for healing: matching the dressing to the wound // *Ostomy Wound Manage.*— 1988.— 21.— P. 64–83.
3. Androulakis G., Panoysis P.A. Plethysmographic confirmation of the beneficial effect of calcium dobesilate in primary varicose veins // *Angiology.*— 1989.— 40.— P. 1–4.
4. Annoni F., Mauri A., Marincola F., Resele L.F. Venotonic activity of escin on the human saphenous vein // *Arzneimittelforschung.*— 1979.— 29.— P. 672–675.
5. Araujo D., Gulati O., Osswald W. Effects of two venotropic drugs on inactivation and O-methylation of catecholamines in an isolated canine vein // *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*— 1985.— 277.— P. 192–202.
6. Arceo A., Berber A., Trevino C. Clinical evaluation of the efficacy and safety of calcium dobesilate in patients with chronic venous insufficiency of the lower limbs // *Angiology.*— 2002.— 53.— P. 539–544.
7. Arnould T., Janssens D., Michiels C., Remacle J. Effect of aescine on hypoxia-induced activation of human endothelial cells // *Eur. J. Pharmacol.*— 1996.— 315.— P. 227–233.
8. Arnould T., Michiels C., Janssens D. et al. Effect of Ginkor Fort on hypoxia-induced neutrophil adherence to human saphenous vein endothelium // *J. Cardiovasc. Pharmacol.*— 1998.— 31.— P. 456–463.
9. Balas P., Pagratis N. Vital capillaroscopy on microcirculation: pharmacodynamic activity of Daflon 500 mg in venous insufficiency // *Int. Angiol.*— 1989.— 8.— P. 51–52.
10. Barbarino C. Pentoxifylline in the treatment of venous leg ulcers // *Curr. Med. Res. Opin.*— 1992.— 12.— P. 547–551.
11. Behar A., Lagrue G., Cohen-Boulakia F., Baillet J. Capillary filtration in idiopathic cyclic edema-effects of Daflon 500 mg // *Nuklearmedizin.*— 1988.— 27.— P. 105–107.
12. Behar A., Valensi P., de Champvallins M. et al. Capillary filtration and lymphatic resorption in diabetes. Application to the pharmacodynamic activity of Daflon 500 mg // *Int. Angiol.*— 1989.— 8.— P. 27–29.
13. Belcaro G., Cesarone M.R., Nicolaidis A.N. et al. Treatment of venous ulcers with I placer 7.
14. Berg D. Venous constriction by local administration of ruscus extract // *Fortschr. Med.*— 1990.— 108.— P. 473–476.
15. Berger M.M. Enzymatic debriding preparations // *Ostomy Wound Manage.*— 1993.— 39.— P. 61–62, 66–69.
16. Boada J.N., Nazco G.J. Therapeutic effect of venotonics in chronic venous insufficiency // *Am. Clin. Drug. Invest.*— 1999.— 18.— P. 413–432.
17. Boisseau M.R., Taccoen A., Garreau C. et al. Fibrinolysis and hemorheology in chronic venous insufficiency: a double blind study of trox-erutin efficiency // *J. Cardiovasc. Surg. (Torino).*— 1995.— 36.— P. 369–374.
18. Boisseau M.R. Pharmacology of venotonic drugs: Current data on the mode of action // *Angeiologie.*— 2000.— 52.— P. 71–77.
19. Borzeix M.G., Angignard J., Dedieu F. et al. Effect of a combination of coumarin derivatives and rutoside on venous and lymphatic circulations during severe constriction of the caudal vena cava in rabbits // *Arzneimittelforschung.*— 1995.— 45.— P. 262–266.
20. Bouaziz N., Michiels C., Janssens D. et al. Effect of Ruscus extract and hesperidin methylchalcone on hypoxia-induced activation of endothelial cells // *Int. Angiol.*— 1999.— 18.— P. 306–312.
21. Bougelet C., Roland I.H., Ninane N. et al. Effect of aescine on hypoxia-induced neutrophil adherence to umbilical vein endothelium // *Eur. J. Pharmacol.*— 1998.— 345.— P. 89–95.
22. Bouskela E., Cyrino F.Z., Lerond L. Effects of oral administration of different doses of purified micronized flavonoid fraction on microvascular reactivity after ischaemia/reperfusion in the hamster cheek pouch // *Br. J. Pharmacol.*— 1997.— 122.— P. 1611–1616.
23. Bouskela E., Cyrino F.Z., Lerond L. Leukocyte adhesion after oxidant challenge in the hamster cheek pouch microcirculation // *J. Vasc. Res.*— 1999.— 36, suppl. 1.— P. 11–14.
24. Bouskela E., Cyrino F.Z., Marcelon G. Effects of Ruscus extract on the internal diameter of arterioles and venules of the hamster cheek pouch microcirculation // *J. Cardiovasc. Pharmacol.*— 1993.— 22.— P. 221–224.
25. Bouskela E., Cyrino F.Z., Marcelon G. Inhibitory effect of the Ruscus extract and of the flavonoid hesperidine methylchalcone on increased microvascular permeability induced by various agents in the hamster cheek pouch // *J. Cardiovasc. Pharmacol.*— 1993.— 22.— P. 225–230.
26. Bouskela E., Cyrino F.Z., Marcelon G. Possible mechanisms for the inhibitory effect of Ruscus extract on increased microvascular permeability induced by histamine in hamster cheek pouch // *J. Cardiovasc. Pharmacol.*— 1994.— 24.— P. 281–285.
27. Bouskela E., Cyrino F.Z., Marcelon G. Possible mechanisms for the venular constriction elicited by Ruscus extract on hamster cheek pouch // *J. Cardiovasc. Pharmacol.*— 1994.— 24.— P. 165–170.
28. Bouskela E., Donyo K.A. Effects of oral administration of purified micronized flavonoid fraction on increased microvascular permeability induced by various agents and on ischemia/reperfusion in diabetic hamsters // *Int. J. Microcirc. Clin. Exp.*— 1995.— 15.— P. 293–300.
29. Bouza C., Munoz A., Amate J.M. Efficacy of modern dressings in the treatment of leg ulcers: a systematic review // *Wound Repair Regen.*— 2005.— 13.— P. 218–229.
30. Brem H., Balledux J., Sukkariet T. et al. Healing of venous ulcers of long duration with a bilayered living skin substitute: results from a general surgery and dermatology department // *Dermatol. Surg.*— 2001.— 27.— P. 915–919.
31. Brunet J., Farine J.C., Garay R.P., Hannaert P. Angioprotective action of calcium dobesilate against reactive oxygen species-induced capillary permeability in the rat // *Eur. J. Pharmacol.*— 1998.— 358.— P. 213–220.

32. Brunet J., Farine J.C., Garay R.P., Hannaert P. In vitro antioxidant properties of calcium dobesilate // *Fundam. Clin. Pharmacol.*— 1998.— 12.— P. 205–212.
33. Carlsson K., Patwardhan A., Poullain J.C., Gerentes I. Transport and localization of troloxetin in the venous wall // *J. Mai. Vasc.*— 1996.— 21, suppl. C.— P. 270–274.
34. Casley-Smith J.R., Foldi-Borcso E., Foldi M. A fine structural demonstration that some benzopyrones act as vitamin P in the rat // *Am. J. Clin. Nutr.*— 1975.— 28.— P. 1242–1254.
35. Casley-Smith J.R., Morgan R.G., Piller N.B. Treatment of lymphedema of the arms and legs with 5,6-benzo-alpha-pyrone // *N. Engl. J. Med.*— 1993.— 329.— P. 1158–1163.
36. Casley-Smith J.R. Modern treatment of lymphoedema. II. The benzopyrones // *Australas J. Dermatol.*— 1992.— 33.— P. 69–74.
37. Casley-Smith J.R. The influence of tissue hydrostatic pressure and protein concentration on fluid and protein uptake by diaphragmatic initial lymphatics+ADS- effect of calcium dobesilate // *Microcirc. Endothelium. Lymphatics.*— 1985.— 2.— P. 385–415.
38. Cesarone M.R., Incandela L., DeSanctis M.T. et al. Treatment of edema and increased capillary filtration in venous hypertension with HR (Paroven, Venoruton-O- (beta-hydroxyethyl)-rutosides): a clinical, prospective, placebo-controlled, randomized, dose- ranging trial // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.*— 2002.— 7, suppl. 1.— P. S21–24.
39. Coleridge-Smith P., Lok C., Ramelet A.A. Venous leg ulcer: a meta-analysis of adjunctive therapy with micronized purified flavonoid fraction // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*— 2005.— 30.— P. 198–208.
40. Colgan M.P., Dormandy J.A., Jones P.W. et al. Oxpentifylline treatment of venous ulcers of the leg // *Br. Med. J.*— 1990.— 300.— P. 972–975.
41. Colgan M.P., Moore D.J., Shanik D.G. New approaches in the medical management of venous ulceration // *Angiology.*— 1993.— 44.— P. 138–142.
42. Costantini A., De Bernardi T., Gotti A. Clinical and capillaroscopic evaluation of chronic uncomplicated venous insufficiency with procyanidins extracted from vitis vinifera // *Minerva Cardioangiol.*— 1999.— 47.— P. 39–46.
43. Cotonat A., Cotonat J. Lymphagogue and pulsatile activities of Daflon 500 mg on canine thoracic lymph duct // *Int. Angiol.*— 1989.— 8.— P. 15–18.
44. Cypriani B., Limasset B., Carrie M.L. et al. Antioxidant activity of micronized diosmin on oxygen species from stimulated human neutrophils // *Biochem. Pharmacol.*— 1993.— 45.— P. 1531–1535.
45. Cyrino F.Z., Bottino D.A., Lerond L., Bouskela E. Micronization enhances the protective effect of purified flavonoid fraction against postischaemic microvascular injury in the hamster cheek pouch // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*— 2004.— 31.— P. 159–162.
46. Dale J.J., Ruckley C.V., Harper D.R. et al. A randomised double-blind placebo controlled trial of oxpentifylline in the treatment of venous leg ulcers // *Phlebology.*— 1995.— P. 917–918.
47. Dale J.J., Ruckley C.V., Harper D.R. et al. Randomised, double blind placebo controlled trial of pentoxifylline in the treatment of venous leg ulcers // *Br. Med. J.*— 1999.— 319.— P. 875–878.
48. Diehm C., Vollbrecht D., Amendt K., Comberg H.U. Medical edema protection-clinical benefit in patients with chronic deep vein incompetence. A placebo controlled double blind study // *Vasc.*— 1992.— 21.— P. 188–192.
49. Diehm C., Trampisch H.J., Lange S., Schmidt C. Comparison of leg compression stocking and oral horse-chestnut seed extract therapy in patients with chronic venous insufficiency // *Lancet.*— 1996.— 347.— P. 292–294.
50. Duperray B., Vierin J., Pacheco H. Pharmacokinetics and biochemical pharmacology of diosmin in animals // *Superficial and deep venous diseases of the lower limbs / Ed. by M. Tesi, J.A. Dormandy.— Torino: PanMinerva Medica, 1984.*
51. Durham D.R., Fortney D.Z., Nanney L.B. Preliminary evaluation of vibriolysin, a novel proteolytic enzyme composition suitable for the debridement of burn wound eschar // *J. Burn. Care Rehabil.*— 1993.— 14.— P. 544–551.
52. Eberhardt R.T., Raffetto J.D. Chronic venous insufficiency // *Circulation.*— 2005.— 111.— P. 2398–409.
53. Ehringer H. On the vein tonicising principle of horse chestnut extract. Effect of pure horse chestnut extract and aescin on the venous capacity, venous tonus and circulation of the extremities // *Med. Welt.*— 1968.— 33.— P. 1781–1785.
54. Eriksson G., Torngren M., Aly A., Johansson C. Topical prostaglandin E<sub>2</sub> in the treatment of chronic leg ulcers – a pilot study // *Br. J. Dermatol.*— 1988.— 118.— P. 531–536.
55. Facino R.M., Carini M., Stefani R. et al. Anti-elastase and anti-hyaluronidase activities of saponins and saponinins from *Hedera helix*, *Aesculus hippocastanum*, and *Ruscus aculeatus*: factors contributing to their efficacy in the treatment of venous insufficiency // *Arch. Pharm. (Weinheim).*— 1995.— 328.— P. 720–724.
56. Falabella A.F., Carson P., Eaglstein W.H., Falanga V. The safety and efficacy of a proteolytic ointment in the treatment of chronic ulcers of the lower extremity // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 1998.— 39.— P. 737–740.
57. Falanga V., Eaglstein W.H., Bucalo B. et al. Topical use of human recombinant epidermal growth factor (h-EGF) in venous ulcers // *J. Dermatol. Surg. Oncol.*— 1992.— 18.— P. 604–606.
58. Falanga V., Fujitani R.M., Diaz C. et al. Systemic treatment of venous leg ulcers with high doses of pentoxifylline: efficacy in a randomized, placebo-controlled trial // *Wound Repair Regen.*— 1999.— 7.— P. 208–213.
59. Fowler E., van Rijswijk L. Using wound debridement to help achieve the goals of care // *Ostomy Wound Manage.*— 1995.— 41.— P. 23S–35S; discussion 36S.
60. Fowler E. Instrument/sharp debridement of non-viable tissue in wounds // *Ostomy Wound Manage.*— 1992.— 38.— P. 26, 28–30, 32–33.
61. Frick R.W. Three treatments for chronic venous insufficiency: escin, hydroxyethylrutoside, and Daflon // *Angiology.*— 2000.— 51.— P. 197–205.
62. Friedman S.J., Su W.P. Management of leg ulcers with hydro-colloid occlusive dressing // *Arch. Dermatol.*— 1984.— 120.— P. 1329–1336.
63. Gabor M. Capillary resistance raising action of Venoruton. Experimental data on the therapeutic effects of Venoruton // *Acta Pharm. Hung.*— 1983.— 53.— P. 115–120.
64. Galley P., Thiollot M. A double-blind, placebo-controlled trial of a new veno-active flavonoid fraction (S 5682) in the treatment of symptomatic capillary fragility // *Int. Angiol.*— 1993.— 12.— P. 69–72.
65. Gargouil Y.M., Perdrix L., Chapelain B., Gaborieau R. Effects of Daflon 500 mg on bovine vessels contractility // *Int. Angiol.*— 1989.— 8.— P. 19–22.
66. Geronemus R.G., Mertz P.M., Eaglstein W.H. Wound healing. The effects of topical antimicrobial agents // *Arch. Dermatol.*— 1979.— 115.— P. 1311–1314.
67. Geronemus R.G., Robins R. The effect of two new dressings on epidermal wound healing // *J. Dermatol. Surg. Oncol.*— 1982.— 8.— P. 850–852.
68. Glinski W., Chodyncka B., Roszkiewicz J. et al. The beneficial augmentative effect of micronised purified flavonoid fraction (MPFF) on the healing of leg ulcers: an open, multicentre, controlled randomised study // *Phlebology.*— 1999.— 14.— P. 151–157.
69. Godfraind T. Effect of a flavonoid preparation (S 5682) on experimental capillary permeability increase in rat paw and rabbit skin // *Int. Angiol.*— 1988.— 7.— P. 17–19.
70. Guilhou J.J., Dereure O., Marzin L. et al. Efficacy of Daflon 500 mg in venous leg ulcer healing: a double-blind, randomized, controlled versus placebo trial in 107 patients // *Angiology.*— 1997.— 48.— P. 77–85.
71. Guillaume M., Padioleau F. Veinotonic effect, vascular protection, antiinflammatory and free radical scavenging properties of horse chestnut extract // *Arzneimittelforschung.*— 1994.— 44.— P. 25–35.
72. Hannaert P., Brunet J., Farine J.C., Garay R.P. Antioxidant-Angioprotective Actions of Calcium Dobesilate in Diabetic Rats // *Int. J. Angiol.*— 1999.— 8.— P. 2–4.
73. Helfman T., Ovington L., Falanga V. Occlusive dressings and wound healing // *Clin. Dermatol.*— 1994.— 12.— P. 121–127.
74. Hillstrom L. Iodosorb compared to standard treatment in chronic venous leg ulcers – a multicenter study // *Acta Chir. Scand.*— 1988.— 544, suppl.— P. 53–56.
75. Holloway G.A. Jr., Johansen K.H., Barnes R.W., Pierce G.E. Multicenter trial of cadexomer iodine to treat venous stasis ulcer. *West J Med.*— 1989.— 151.— P. 35–38.
76. Ibegbuna V., Nicolaides A.N., Sowade O. et al. Venous elasticity after treatment with Daflon 500 mg // *Angiology.*— 1997.— 48.— P. 45–49.
77. Ihme N., Kiesewetter H., Jung F. et al. Leg oedema protection from a buckwheat herb tea in patients with chronic venous insufficiency: a single-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial // *Eur. J. Clin. Pharmacol.*— 1996.— 50.— P. 443–447.
78. Jager K., Eichlisberger R., Jeanneret C., Lobs K.H. Pharmacodynamic effects of ruscus extract (Cycle 3 Fort registered) on superficial and deep veins in patients with primary varicose veins // *Clin. Drug Invest.*— 1999.— 17.— P. 265–273.
79. Janssens D., Delaive E., Houbion A. et al. Effect of venotropic drugs on the respiratory activity of isolated mitochondria and in endothelial cells // *Br. J. Pharmacol.*— 2000.— 130.— P. 1513–1524.
80. Janssens D., Michiels C., Guillaume G. et al. Increase in circulating endothelial cells in patients with primary chronic venous insufficiency

- ciency: protective effect of Ginkor Fort in a randomized double-blind, placebo-controlled clinical trial // *J. Cardiovasc. Pharmacol.*— 1999.— 33.— P. 7–11.
81. Jäschke E., Zabernigg A., Gatttringer C. Recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor applied locally in low doses enhances healing and prevents recurrence of chronic venous ulcers // *Int. J. Dermatol.*— 1999.— 38.— P. 380–386.
  82. Jean T., Bodinier M.C. Mediators involved in inflammation: effects of Daflon 500 mg on their release // *Angiology.*— 1994.— 45.— P. 554–559.
  83. Jull A.B., Waters J., Arroll B. Pentoxifylline for treating venous leg ulcers // *Cochrane Database Syst. Rev.*— 2002.— P. CD001733.
  84. Juteau N., Bakri F., Pomies J.P. et al. The human saphenous vein in pharmacology: effect of a new micronized flavonoid fraction (Daflon 500 mg) on norepinephrine induced contraction // *Int. Angiol.*— 1995.— 14.— P. 8–13.
  85. Klein-Soyer C., Bloy C., Archipoff G. et al. Naftazone accelerates human saphenous vein endothelial cell proliferation in vitro // *Nouv. Rev. Fr. Hematol.*— 1995.— 37.— P. 187–192.
  86. Korthuis R.J., Gute D.C. Adhesion molecule expression in postischemic microvascular dysfunction: activity of a micronized purified flavonoid fraction // *J. Vasc. Res.*— 1999.— 36, suppl. 1.— P. 15–23.
  87. Korthuis R.J., Gute D.C. Anti-inflammatory actions of a micronized, purified flavonoid fraction in ischemia/reperfusion // *Adv. Exp. Med. Biol.*— 2002.— 505.— P. 181–190.
  88. Korthuis R.J., Gute D.C. Postischemic leukocyte/endothelial cell interactions and microvascular barrier dysfunction in skeletal muscle: cellular mechanisms and effect of Daflon 500 mg // *Int. J. Microcirc. Clin. Exp.*— 1997.— 17, suppl. 1.— P. 11–17.
  89. Labrid C. A lymphatic function of Daflon 500 mg // *Int. Angiol.*— 1995.— 14.— P. 36–38.
  90. Laemmel E., Stucker O., Pons C. et al. Microcirculatory consequences of a venous stricture in the rat. Effect of a coumarine-rutine association // *J. Mai Vasc.*— 1998.— 23.— P. 176–182.
  91. Laurent R., Gilly R., Frileux C. Clinical evaluation of a venotropic drug in man. Example of Daflon 500 mg // *Int. Angiol.*— 1988.— 7.— P. 39–43.
  92. Layton A.M., Ibbotson S.H., Davies J.A., Goodfield M.J. Randomised trial of oral aspirin for chronic venous leg ulcers // *Lancet.*— 1994.— 344.— P. 164–165.
  93. Le Devehat C., Khodabandehlou T., Vimeux M., Kempf C. Evaluation of haemorheological and microcirculatory disturbances in chronic venous insufficiency: activity of Daflon 500 mg // *Int. J. Microcirc. Clin. Exp.*— 1997.— 17, suppl. 1.— P. 27–33.
  94. Lineaweaver W., Howard R., Soucy D. et al. Topical antimicrobial toxicity // *Arch. Surg.*— 1985.— 120.— P. 267–270.
  95. Lonchamp M., Guardiola B., Sicot N. et al. Protective effect of a purified flavonoid fraction against reactive oxygen radicals, in vivo and in vitro study // *Arzneimittelforschung.*— 1989.— 39.— P. 882–885.
  96. Longiave D., Omini C., Nicosia S., Berti F. The mode of action of aescin on isolated veins: relationship with PGF2 alpha // *Pharmacol. Res. Commun.*— 1978.— 10.— P. 145–152.
  97. Lyon R.T., Veith F.J., Bolton L., Machado F. Clinical benchmark for healing of chronic venous ulcers. Venous Ulcer Study Collaborators // *Am. J. Surg.*— 1998.— 176.— P. 172–175.
  98. Lyseng-Williamson K.A., Perry C.M. Micronised purified flavonoid fraction: a review of its use in chronic venous insufficiency, venous ulcers and haemorrhoids // *Drugs.*— 2003.— 63.— P. 71–100.
  99. Maffei Facino R., Carini M., Aldini G. et al. Free radicals scavenging action and anti-enzyme activities of procyanidines from *Vitis vinifera*. A mechanism for their capillary protective action // *Arzneimittelforschung.*— 1994.— 44.— P. 592–601.
  100. Marcelon G., Verbeuren T.J., Laressergues H., Vanhoutte P.M. Effect of *Ruscus aculeatus* on isolated canine cutaneous veins // *Gen. Pharmacol.*— 1983.— 14.— P. 103–6.
  101. Martinez M.J., Bonfill X., Moreno R.M. et al. Phlebotonics for venous insufficiency // *Cochrane Database Syst. Rev.*— 2005.— CD003229.
  102. Matsuda H., Li Y., Murakami T. et al. Effects of escins la, lb, Ha, and lib from horse chestnut, the seeds of *Aesculus hippocastanum* L., on acute inflammation in animals // *Biol. Pharm. Bull.*— 1997.— 20.— P. 1092–1095.
  103. McGrath M.H. Peptide growth factors and wound healing // *Clin. Plast. Surg.*— 1990.— 17.— P. 421–432.
  104. Mertz P.M., Marshall D.A., Eaglstein W.H. Occlusive wound dressings to prevent bacterial invasion and wound infection // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 1985.— 12.— P. 662–668.
  105. Mestres P., Rodriguez L., Erill S., Laport J. Modification by calcium dobesilate of histamine effects on capillary ultra-structure // *Experientia.*— 1975.— 31.— P. 826–829.
  106. Meyer J., Gunther C., Werner-Schlenzka H. Absorption of the stable prostacyclin analogue iloprost through the ulcer base in chronic venous insufficiency // *Br. J. Dermatol.*— 1993.— 129.— P. 571–574.
  107. Michiels C., Arnould T., Houbion A., Remacle J. A comparative study of the protective effect of different phlebotonic agents on endothelial cells in hypoxia // *Phlebologie.*— 1991.— 44.— P. 779–786.
  108. Mislin H. Effect of coumarin from *Melilotus officinalis* on the function of the lymphatic vessel // *Arzneimittelforschung.*— 1971.— 21.— P. 852–853.
  109. Murashov A.N., Buriukov R.I., Khokhlova O.N., Medvedev O.S. Effect of daflon on the transcapillary fluid exchange in hindlimbs of anesthetized Wistar rats // *Eksp. Klin. Farmakol.*— 2001.— 64.— P. 67–68.
  110. Nathan P., Law E.J., Ogle J.D., MacMillan B.G. Proteolytic enzyme activity in the granulation tissue of the human burn wound // *J. Trauma.*— 1976.— 16.— P. 912–918.
  111. Neumann H.A., Carlsson K., Brom G.H. Uptake and localisation of 0-(beta-hydroxyethyl)-rutosides in the venous wall, measured by laser scanning microscopy // *Eur. J. Clin. Pharmacol.*— 1992.— 43.— P. 423–426.
  112. Neumann H.A., van den Broek M.J. A comparative clinical trial of graduated compression stockings and 0-(beta-hydroxyethyl)-rutosides (HR) in the treatment of patients with chronic venous insufficiency // *Z. Lymphol.*— 1995.— 19.— P. 8–11.
  113. Nicolaidis A.N. From symptoms to leg edema: efficacy of Daflon 500 mg // *Angiology.*— 2003.— 54, suppl. 1.— P. 33–44.
  114. Nikolovska S., Pavlova L., Petrova N. et al. Pentoxifylline-efficient in the treatment of venous ulcers in the absence of compression? // *Acta Dermatovenerol. Croat.*— 2002.— 10.— P. 9–13.
  115. Nolte D., Pickelmann S., Schutze E. et al. Effects of Daflon 500 mg on postischemic macromolecular leak syndrome in striated skin muscle of the hamster // *Int. J. Microcirc. Clin. Exp.*— 1997.— 17, suppl. 1.— P. 6–10.
  116. Nolte D., Pickelmann S., Mollmann M. et al. Effects of the phlebotropic drug Daflon 500 mg on postischemic microvascular disturbances in striated skin muscle: an intravital microscopic study in the hamster // *J. Lab. Clin. Med.*— 1999.— 134.— P. 526–535.
  117. Ottillinger B., Greeske K. Rational therapy of chronic venous insufficiency-chances and limits of the therapeutic use of horse-chestnut seeds extract // *BMC Cardiovasc. Disord.*— 2001.— 1.— P. 5.
  118. Pascarella L., Schmid-Schonbein G.W., Bergan J. An animal model of venous hypertension: the role of inflammation in venous valve failure // *J. Vasc. Surg.*— 2005.— 41.— P. 303–311.
  119. Patwardhan A., Carlsson K., Poullain J.C. et al. The affinity of troxerutin for the venous wall measured by laser scanning microscopy // *J. Cardiovasc. Surg. (Torino).*— 1995.— 36.— P. 381–385.
  120. Pemler K., Pentz B., Adams H.J. Pentoxifylline medication within the scope of leg-ulcer therapy. Results of a field study using Trental 400 // *Fortschr. Med.*— 1979.— 97.— P. 1019–1022.
  121. Petrassi C., Mastromarino A., Spartera C. Pycnogenol in chronic venous insufficiency // *Phytomedicine.*— 2000.— 7.— P. 383–388.
  122. Petruzzellis V., Troccoli T., Candiani C. et al. Oxeerutins (Venoruton): efficacy in chronic venous insufficiency—a double-blind, randomized, controlled study // *Angiology.*— 2002.— 53.— P. 257–263.
  123. Phillips T.J. Successful methods of treating leg ulcers. The tried and true, plus the novel and new // *Postgrad. Med.*— 1999.— 105.— P. 159–161, 65–66, 73–74 passim.
  124. Pickelmann S., Nolte D., Leiderer R. et al. Effects of the phlebotropic drug Daflon 500 mg on postischemic reperfusion injury in striated skin muscle: a histomorphologic study in the hamster // *J. Lab. Clin. Med.*— 1999.— 134.— P. 536–545.
  125. Pickelmann S., Nolte D., Schutze E., Messmer K. Effect of Daflon 500 mg on reperfusion damage following ischemia and reperfusion of striated muscle // *Langenbecks Arch. Chir. Suppl. Kongressbd.*— 1998.— 115.— P. 353–356.
  126. Piller N., Browning J. Effect of calcium dobesilate on the functional capabilities of mesenteric lymphatics in the guinea pig // *Res. Exp. Med. (Berl).*— 1986.— 186.— P. 167–172.
  127. Piller N.B. The lymphogogue action of calcium dobesilate on the flow of lymph from the thoracic duct of anesthetized and mobile guinea pigs // *Lymphology.*— 1988.— 21.— P. 124–7.
  128. Priollet P. Venous edema of the lower limbs // *Phlebolympology.*— 2006.— 13.— P. 183–187.
  129. Ramelet A.A., Boisseau M.R., Allegra C. et al. Venotonic drugs in the management of chronic venous disease. An international con-

- sensus statement: current medical position, prospective views and final resolution // *Clin. Hemorheol. Microcirc.*— 2005.— 33.— P. 309–319.
130. Ramelet A.A., Kern P., Perrin M. Varicose veins and telangiectasias.— Paris: Elsevier, 2004.
131. Ramelet A.A. Pharmacologic aspects of a phlebotropic drug in CVI-associated edema // *Angiology*— 2000.— 51.— P. 19–23.
132. References M.O. (MOR). Annex 1, p 4914 for General Practitioners. Annex 1, p 4940 for Specialists, www.epidaure.com / Topic number 46. In: 1997.
133. Robson M.C., Phillips T.J., Falanga V. et al. Randomized trial of topically applied repifermin (recombinant human keratinocyte growth factor-2) to accelerate wound healing in venous ulcers // *Wound Repair Regen.*— 2001.— 9.— P. 347–352.
134. Rowan A.D., Christopher C.W., Kelley S.F. et al. Debridement of experimental full-thickness skin burns of rats with enzyme fractions derived from pineapple stem // *Burns*.— 1990.— 16.— P. 243–246.
135. Roztocil K., Stvrtinova V., Strejcek J. Efficacy of a 6-month treatment with Daflon 500 mg in patients with venous leg ulcers associated with chronic venous insufficiency // *Int. Angiol.*— 2003.— 22.— P. 24–31.
136. Rubanyi G., Marcelon G., Vanhoutte P.M. Effect of temperature on the responsiveness of cutaneous veins to the extract of *Ruscus aculeatus* // *Gen. Pharmacol.*— 1984.— 15.— P. 431–434.
137. Rudofsky G. AFS-Improving venous tone and capillary sealing. Effect of a combination of *Ruscus* extract and hesperidine methyl chalcone in healthy probands in heat stress // *Fortschr. Med.*— 1989.— 107.— P. 52, 55–58.
138. Rudofsky G. Intravenous prostaglandin E<sub>1</sub> in the treatment of venous ulcers – a double-blind, placebo-controlled trial // *Vasc.*— 1989.— 28, suppl.— P. 39–43.
139. Senet P., Bon F.X., Benbunan M. et al. Randomized trial and local biological effect of autologous platelets used as adjuvant therapy for chronic venous leg ulcers // *J. Vasc. Surg.*— 2003.— 38.— P. 1342–1348.
140. Shukla V.K., Sethi A.K., Garg S.K. et al. Effect of Venoruton on hypoxic stress-induced neurotoxicity in mice and oxygen free radical generation by human neutrophils // *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*— 1989.— 299.— P. 127–133.
141. Sim A.K., Haworth D., Esteve J., Rodriguez L. The evaluation of the effect of the venous tonic 263-E on capillary permeability in the rabbit after administration by intradermal and intravenous routes // *Arzneimittelforschung*.— 1981.— 31.— P. 962–965.
142. Stacey M.C., Mata S.D., Trengove N.J., Mather C.A. Randomised double-blind placebo controlled trial of topical autologous platelet lysate in venous ulcer healing // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*— 2000.— 20.— P. 296–301.
143. Struckmann J.R., Nicolaidis A.N. Flavonoids. A review of the pharmacology and therapeutic efficacy of Daflon 500 mg in patients with chronic venous insufficiency and related disorders // *Angiology*.— 1994.— 45.— P. 419–428.
144. Stucker O., Bonhomme E., Lenaers A., Teisseire B. Daflon 500 mg depresses bradykinin-ischemia-induced microvascular leakage of FITC dextran in rat cremaster muscle // *Int. Angiol.*— 1989.— 8.— P. 39–43.
145. Suomalainen O. Evaluation of two enzyme preparations- Trypure and Varidase in traumatic ulcers // *Ann. Chir. Gynaecol.*— 1983.— 72.— P. 62–65.
146. Suschek C., Kolb H., Kolb-Bachofen V. Dobesilate enhances endothelial nitric oxide synthase-activity in macro- and microvascular endothelial cells // *Br. J. Pharmacol.*— 1997.— 122.— P. 1502–1508.
147. Svensjo E., Bouskela E., Cyrino F.Z., Bougaret S. Antiper-meability effects of Cyclo 3 Fort in hamsters with moderate diabetes // *Clin. Hemorheol. Microcirc.*— 1997.— 17.— P. 385–388.
148. Szabo M.E., Haines D., Garay E. et al. Antioxidant properties of calcium dobesilate in ischemic/reperfused diabetic rat retina // *Eur. J. Pharmacol.*— 2001.— 428.— P. 277–286.
149. Takase S., Lerond L., Bergan J.J., Schmid-Schonbein G.W. The inflammatory reaction during venous hypertension in the rat // *Microcirculation*.— 2000.— 7.— P. 41–52.
150. Takase S., Pascarella L., Bergan J.J., Schmid-Schonbein G.W. Hypertension-induced venous valve remodeling // *J. Vasc. Surg.*— 2004.— 39.— P. 1329–1334.
151. Takase S., Pascarella L., Lerond L. et al. Venous hypertension, inflammation and valve remodeling // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*— 2004.— 28.— P. 484–493.
152. Takase S., Schmid-Schonbein G., Bergan J.J. Leukocyte activation in patients with venous insufficiency // *J. Vasc. Surg.*— 1999.— 30.— P. 148–156.
153. Tondi P., Gerardino L., Santoliquido A. et al. Treatment of ischemic ulcers of the lower limbs with alprostadil (prostaglandin E<sub>1</sub>) // *Dermatol. Surg.*— 2004.— 30.— P. 1113–1117.
154. Tsouderos Y. Venous tone: are the phlebotonic properties predictive of a therapeutic benefit? A comprehensive view of our experience with Daflon 500 mg // *Z. Kardiol.*— 1991.— 80, suppl. 7.— P. 95–101.
155. Unkauf M., Rehn D., Klinger J. et al. Investigation of the efficacy of oxerutins compared to placebo in patients with chronic venous insufficiency treated with compression stockings // *Arzneimittelforschung*.— 1996.— 46.— P. 478–82.
156. Urai L., Kolonics I., Natly G. Phlebotonic effect of Doxium in chronic venous insufficiency // *Ther. Hung.*— 1985.— 33.— P. 136–139.
157. Valencia I.C., Falabella A., Kirsner R.S., Eaglstein W.H. Chronic venous insufficiency and venous leg ulceration // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2001.— 44.— P. 401–421.
158. Valensi P.E., Behar A., de Champvallins M.M. et al. Effects of a purified micronized flavonoid fraction on capillary filtration in diabetic patients // *Diabet. Med.*— 1996.— 13.— P. 882–888.
159. van Bijsterveld O.P., Janssen P.T. The effect of calcium dobesilate on albumin leakage of the conjunctival vessels // *Curr. Eye Res.*— 1981.— 1.— P. 425–430.
160. Vanscheidt W., Rabe E., Naser-Hijazi B. et al. The efficacy and safety of a coumarin- /troxerutin-combination (SB-LOT) in patients with chronic venous insufficiency: a double blind placebo-controlled randomised study // *Vasc.*— 2002.— 31.— P. 185–190.
161. Vojnikovic B. Hyperviscosity in whole blood, plasma, and aqueous humor decreased by doxium (calcium dobesilate) in diabetics with retinopathy and glaucoma: a double-blind controlled study // *Ophthalmic. Res.*— 1984.— 16.— P. 150–162.
162. Wadworth A.N., Faulds D. Hydroxyethylrutosides. A review of its pharmacology, and therapeutic efficacy in venous insufficiency and related disorders // *Drugs*.— 1992.— 44.— P. 1013–1032.
163. Weitgasser H., Schmidt-Modrow G. Trental forte in leg ulcer therapy. Result of a field study // *Z. Hautkr.*— 1982.— 57.— P. 1574–1580.
164. Werner-Schlenzka H., Kuhlmann R.K. Treatment of venous leg ulcers with topical iloprost: a placebo controlled study // *Vasc.*— 1994.— 23.— P. 145–150.
165. Werner-Schlenzka H., Lehnert W. Topical treatment of venous leg ulcers with a prostacyclin hydrogel: a double blind trial // *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*.— 1994.— 51.— P. 203–206.
166. Westerhof W., van Ginkel C.J., Cohen E.B., Mekkes J.R. Prospective randomized study comparing the debriding effect of krill enzymes and a non-enzymatic treatment in venous leg ulcers.— 990.— 181.— P. 293–297.
167. Widmer L., Biland L., Barras J.P. Doxium 500 in chronic venous insufficiency: a double-blind placebo controlled multicentre study // *Int. Angiol.*— 1990.— 9.— P. 105–110.
168. Wright D.D., Franks P.J., Blair S.D. et al. Oxerutins in the prevention of recurrence in chronic venous ulceration: randomized controlled trial // *Br. J. Surg.*— 1991.— 78.— P. 1269–1270.
169. Zabel-Langhennig R., Kulle M. Capillary fragility in diabetics and its modification by calcium dobesilate // *Z. Gesamte Inn. Med.*— 1983.— 38.— P. 633–636.
170. Zafirov D., Bredy-Dobrev G., Litchev V., Papisova M. Anti-oxidative and capillaritonic effects of procyanidines isolated from grape seeds (*V. Vinifera*) // *Acta Physiol. Pharmacol. Bulg.*— 1990.— 16.— P. 50–54.

# Лечение хронической венозной недостаточности нижних конечностей<sup>1</sup>

## Часть IV<sup>2</sup>

### Склерозирующая терапия

#### *Жидкая склерозирующая терапия*

Результат лечения варикозных вен обычно оценивают по частоте рецидивов. Принято считать, что склерозирующая терапия эффективна для лечения стадий С1 и иногда — С2 хронических заболеваний вен (ХЗВ). Однако, по доступным данным, она неудачна при других клинических стадиях, когда частота рецидивов достигает 90 % за 10 лет [6, 13, 46, 47]. Поэтому показана операция, которая дает лучшие результаты при лечении варикоза главного ствола большой (БПВ) и малой (МПВ) подкожных вен [25, 88, 117] если сафено-фemorальное соустье не было предварительно перевязано [46, 47]. Методики с использованием ультразвукового контроля могут улучшить ранние результаты [3, 71] но преимуществ такой терапии в отдаленный период не наблюдали [123]. Практически склерозирующая терапия часто комбинируется с другими вмешательствами.

#### *Пенная склерозирующая терапия*

Детергент склерозант в виде пены является более активным в пределах вены, потому что не разбавляется кровью и сохраняется в сосуде. Пена может легко визуализироваться ультразвуком и использоваться для лечения С2–С6 стадий ХЗВ [54, 137]. Ре-

зультаты клинической эффективности через 5 лет сохраняются на уровне 80 % [9, 119]. Такая терапия превосходит жидкую склерозирующую терапию варикоза БПВ по клиническим и гемодинамическим параметрам [39, 153]. Лечение пенными склерозантами особенно показано в стадии С4–6 [7, 10]. Согласно данным исследования [152], введение пены Varisolve превосходило обычную склерозирующую терапию по эффективности, но операция давала лучшие результаты. Тяжелый тромбоз глубоких вен (ТГВ) как осложнение встречается редко [37].

### Эндоваскулярная терапия

Различные электрохирургические устройства использовали для разработки мини-инвазивной методики как альтернативу операции. Все устройства использовали монополярную энергию экстра- или эндоваскулярно [14, 36, 92, 124, 130, 146, 148]. Ожоги кожи на всю глубину, повреждение подкожного нерва и рецидивы были обычными послеоперационными осложнениями [105].

Совсем недавно радиочастотную абляцию (РЧА) с использованием биполярной энергии предложено применять с целью внутрипросветной облитерации рефлюкса БПВ [30, 70, 99]. С накоплением опыта РЧА можно также использовать для устранения рефлюкса боковых ответвлений БПВ [28] и рецидивных варикозных вен при сохранении некомпетентной БПВ [30]. Диодный лазер на 810 нм был одобрен FDA для внутривенной лазерной терапии (ВВЛТ) в 2002 г. Впоследствии были разработаны лазеры на 940, 980 и 1064, 1320 нм. Для лечения варикозных вен обе процедуры используют в комбинации с флебэктомией или склерозирующей терапией.

### *Механизм воздействия*

РЧА вызывает нагревание до 85°C, что приводит к сокращению коллагеновых волокон с сопутствующей круговой десорбцией эндотелия и нек-

<sup>1</sup> Разработано Американским Венозным форумом, Американским Колледжем флебологии, Европейским венозным форумом, Международным союзом ангиологии, Сердечно-сосудистым образовательным и научным трастом (Великобритания), Кипрским образовательным и научным трастом сердечно-сосудистых заболеваний, Международным союзом флебологии. Печатается с сокращениями. International Angiology, 2008, Vol. 27.

<sup>2</sup> Початок у № 2, 2010, с. 14–21; № 3, 2010, с. 29–35; № 4, 2010, с. 28–37.

Стаття надійшла до редакції 18 січня 2011 р.

Мішалов Володимир Григорович, д. мед. н., проф., зав. кафедри 01023, м. Київ, вул. Шовковична, 39/1. Тел. (44) 255-15-60

розом м'язи [28]. ВВЛТ використовує теплову енергію для закипання крові, що приводить до термімічної деструкції стінки вени [106].

### **Метод**

РЧА можна буде виконувати під локальної, футлярної, регіональної або загальної анестезією. ВВЛТ виконують під футлярної анестезією, щоб уникнути теплового пошкодження шкіри і підшкірного нерва. Обидва методи включають введення проводника зонда через венепункцію на лодыжке або на рівні коліна під контролем УЗІ [28–30, 70, 76, 99, 100]. Дуплексний ультразвук необхідний не тільки для оцінки придатності для пацієнта процедури (звичайно пряма БПВ без извилистих або тромбованих ділянок), але також як інструмент оцінки положення кінця зонда і після операції, щоб підтвердити непрямої результати ефективності процедури [28–30, 70, 76, 99, 100]. Потрібно зазначити, що лазерне волокно не може бути ідентифіковано дуплексним скануванням.

### **Осложнения**

Перехідні сенсорні порушення — загальна проблема після закриття вен, хоча їх частоту можна зменшити за рахунок використання розпирюючої інфільтрації під контролем ультразвука, особливо поверхневих сегментів БПВ, яка зменшує теплове пошкодження перивенозної тканини в час лікування. Восстановлення просвіта БПВ, невдачі лікування, опіки шкіри і стеноз загальної бедренної вени — потенціальні ускладнення, але вони не повинні зустрічатися у досвідченого лікаря. Клинічний ТГВ — рідке післяопераційне ускладнення [30, 70, 75, 134]. Однак А. Hingorani і G. Mozes визначили на звичайному УЗІ частоту ТГВ 16 і 7,7 % відповідно [45, 80].

### **Результаты**

В одноцентрових дослідженнях [30, 63, 147] встановлено частота оклюзії БПВ через 1 і 2 роки після РЧА 90–99 %. Мультицентрове дослідження, включаюче 1222 кінцівки і 34 клінічних сайти, показало, що повна оклюзія БПВ досягнута у 117 (87 %) пацієнтів через 5 років [77].

В систематичному огляді, включивши 18 клінічних досліджень лікування варикозних вен з допомогою ВВЛТ, приведено дані про те, що оклюзію підшкірних вен нижньої кінцівки і усунування венозного рефлюкса спостерігали в 88–100 % випадків з низькою частотою відновлення просвіта і повторної процедури [81].

Два рандомізовані контрольовані дослідження продемонстрували, що внутрішньовенна радіочастотна облітерація з додатковою флєбектомією або склерозуючою терапією забезпечує безпечний і ефективний міні-

мально інвазивний метод, що допомагає уникнути ускладненого перебігу традиційної високої перев'язки БПВ. Воно також пов'язано з зменшенням післяопераційної болю і реабілітаційного періоду порівняно з звичайною операцією на варикозних венах [63, 64, 114]. Це підтверджено в рандомізованому контрольованому дослідженні в Німеччині, в якому ефективність РЧА перевищувала таку після операції [132], і в британському дослідженні у пацієнтів з рецидивом варикозу вен після попередньої двусторонньої високої перев'язки, в якому була розроблена рекомендація вважати РЧА методом вибору при рецидиві варикозного розширення вен [44].

## **Хирургическое лечение**

### **Операции на варикозных венах**

Ціль операції полягає в тому, щоб зменшити симптоми, уникнути несприятливих ефектів постійної венозної гіпертензії і нормалізувати фізіологію вен, знищуючи стовбурний рефлюкс і видаляючи видимий варикоз.

Показань для операцій у хворих з С0 і С1 стадією ХЗВ немає. У хворих з поверхневим рефлюксом, стадією С2–С6 перев'язка і перерізання сафено-фemorального соуст'я, комбінована з видаленням БПВ до коліна [16, 65–67, 78, 91, 121, 150], переважною однією тільки перев'язкою сафено-фemorального соуст'я [24, 83]. Лікування поверхневого рефлюкса МПВ звичайно включає перев'язку сафено-поплітеального соуст'я. Видалення МПВ і БПВ нижче коліна може зменшити рецидив варикозу, але пов'язано з ризиком пошкодження сурального і сафенового нерва [78, 120]. Залишені варикозно змінені БПВ і МПВ можуть бути видалені флєбектомією або закриті склерозуючою терапією.

Нисходящая овариальная флєбографія показана пацієнтам з варикозними венами і рефлюксом через тазові і вульварні вени і нормальної БПВ. Їй рекомендовано емболізація овариальної вени з наступною склерозуючою терапією або операцією [18, 126].

### **Хирургическая перевязка перфорантных вен**

**Методы перевязки.** Якщо операція для припинення кровотоку по перфорантним венам показана, рекомендують мінімально інвазивний підхід, щоб зменшити ускладнений перебіг і, особливо, уникнути тривалого заживлення і присоединення інфекції, але немає єдиного висновку щодо оптимальної методики [52, 149]. Потрібно паратібіальна фасціотомія для доступу до глибоких вен [5, 79, 102, 131, 139]. В даний час немає єдиного висновку і про перевагу допе-



ший физиопатологический компонент и дифференцировать глубокий и поверхностный венозный рефлюкс, если они сосуществуют. Логичным было бы проведение этих исследований только у пациентов с показаниями к операции. Выбор исследования определен клиническим контекстом и наличием противопоказаний к операции, таких как некорригируемые расстройства гемокоагуляции.

Цель операции при глубоком венозном рефлюксе — его устранение ниже паховой связки. Нужно учесть, что часто глубокий рефлюкс комбинируется с поверхностным, и нужно проводить вмешательство на нескольких участках вен. Самая частая процедура по поводу первичного глубокого венозного рефлюкса — вальвулопластика. Хороших результатов при ней достигают в 70 % случаев [27, 96, 110, 112, 118, 128, 143], и определяют их как отсутствие рецидивов и уменьшение боли, несостоятельности клапанов, улучшение гемодинамики на период более 4 лет [27, 96, 110, 118, 128]. Во всех наблюдениях отмечали хорошую корреляцию между этими тремя критериями. Внешняя трансмуральная вальвулопластика не кажется столь же надежной, как внутренняя вальвулопластика, в обеспечении состоятельности клапанов и отсутствии язв в отдаленный период [97].

Обертывание использовали и при первичном венозном рефлюксе, и при ПТФС с переменным успехом [1, 11, 62, 113].

Долгосрочные результаты после операции при ПТФС также описаны после транспозиции [12, 51, 57, 96, 127] и трансплантации [27, 82, 96, 110, 128, 135] клапанов. Метаанализ этих исследований показал, что хороший результат сохранился в 50 % случаев за период более чем 5 лет, корреляция между клиническим и гемодинамическим результатами была слабой. Другие авторы включают формирование неоклапанов [68, 69] и пересадку криоконсервированных клапанов [19, 85].

O. Maletti и M. Lugli сообщили о несостоятельности неоклапанов в 17/18 случаях после 22 мес наблюдения [69].

#### *Гемодинамические критерии и их отображение*

Только пациентам с глубоким венозным рефлюксом III–IV стадии по Kistner [58] показана реконструкция клапанов глубоких вен. Гемодинамически значимым признано время венозного заполнения меньше 12 с, и разница между давлением в состоянии покоя и после стандартизированного упражнения в положении стоя должна составить меньше 40 %.

#### *Этиологические показания*

При первичном рефлюксе возможность восстановительной операции нужно рассмотреть после неудачи консервативного лечения у молодых и активных пациентов, которые отказываются от пос-

тоянной эластической компрессии. Вальвулопластика для них — самая подходящая методика, по мнению R. Kistner [72], M. Perrin [96], V. Sottiurai [127] и R. Tripathi [142]. Она должна быть внутренней и, по мнению Raju [112] и A. Rosales [118], — транскомиссуральной внешней.

Вторичный глубокий венозный рефлюкс, главным образом при ПТФС, можно лечить оперативно только после неудачной консервативной терапии. Вальвулопластика очень часто технически не выполнима, поэтому применяют и альтернативные методики, перечисленные в порядке рекомендаций, — транспозицию, трансплантацию клапанов и установку неоклапанов. Пациентов нужно информировать об относительно высоком проценте неудачных операций при рефлюксе после ПТФС. Поскольку результаты, достигнутые при помощи субфасциальной эндоскопической операции на перфорантных венах с или без операции на поверхностных венах не убедительны [33], рекомендуют выполнять их в комбинации с восстановительной операцией на глубоких венах.

#### *Устранение препятствий венозному оттоку*

Обструкция — основная причина симптомов на приблизительно одной трети ПТФС конечностей. Это связано с рефлюксами у 55 % пациентов с симптомами ХЗВ [49, 50]. Их комбинации приводят к самым высоким уровням венозной гипертензии и самым тяжелым симптомам по сравнению с рефлюксом или с одной только обструкцией [86]. Проксимальная обструкция, особенно в подвздошной вене, вызовет симптомы более тяжелые, чем низкие сегментарные окклюзии [74]. После илеофemorального ТГВ только в 20–30 % случаев подвздошные вены полностью реканализируются спонтанно, в то время как в остальных венах сохраняется остаточная обструкция и различной степени коллатеральный кровоток [73, 104]. Главная цель оперативного вмешательства состоит в том, чтобы уменьшить препятствие проксимальному венозному оттоку.

#### *Диагноз и отбор пациентов на операцию*

Для врача важно знать, чем опасна венозная окклюзия. Пациентов со стадией С3–С6 нужно дополнительно обследовать, особенно тех, у кого развивается венозная хромота при стандартной нагрузке [22]. К сожалению, нет надежных тестов для определения, какая степень сужения составляет анатомически значимый «критический стеноз» в венозной системе. Отсутствие золотого стандарта оценки тяжести хронической обструкции оттока является главным препятствием отбору пациентов для лечения и оценки результатов. Хотя положительный неинвазивный или инвазивный тест может указать на потребность в дальнейших исследованиях, отрицательный результат теста не должен им препятствовать. Восходящая или антеградная

трансфеморальна флебографія — стандартний метод візуалізації венозного оттоку. Она дає інформацію про місцезнаходження перешкоди і наявності коллатералей. Внутрисосудиста УЗІ переважає стандартну одно- і багатоплоскову флебографію для оцінки морфологічної ступені і тривалості стенозу підвздошної вени і візуалізації деталей внутріпросвітних уражень [84, 122]. Обструкція ілеокавального сегмента може бути виявлена з допомогою ядерно-магнітного резонансу і спіральної венографії [15, 31].

### Результати відкритих хірургічних реконструкцій

Результати відкритих реконструкцій представлені в невеликому кількості досліджень, у яких був і короткий період спостереження. Шунти мають слабку ступінь проходимості в віддалений період, можливо, по декільким причинам, таким як низька швидкість венозного потоку, зовнішнє стиснення низькопідпорного шунта, тромбоз несифенних шунтів і слабкий дистальний приток із-за обширного дистального ураження [26, 61].

Підготували В.Г. Мишалов, Н.Ю. Литвінова

### Література

- Akesson H., Risberg B., Bjorgell O. External support valvuloplasty in the treatment of chronic deep vein incompetence of the legs // *Int. Angiol.*— 1999.— 18.— P. 233–238.
- Al-Mulhim A.S., El-Hoseiny H., Al-Mulhim F.M. et al. Surgical correction of main stem reflux in the superficial venous system: does it improve the blood flow of incompetent perforating veins? // *World J. Surg.*— 2003.— 27.— P. 793–796.
- Baccaglioni U., Pavei P., Spreafico G. et al. Echo-sclerotherapy in the management of varices of the lower extremities // *Minerva Cardioangiol.*— 1995.— 43.— P. 191–197.
- Barwell J.R., Davies C.E., Deacon J. Comparison of surgery and compression with sclerotherapy alone in chronic venous ulceration (ESCHAR study): randomised controlled trial // *Lancet.*— 2004.— 363.— P. 1854–1859.
- Bengisun U., Tagil S.M., Elhan A. Accessibility of calf perforating veins from the superficial posterior compartment: an anatomic dissection study // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*— 2003.— 25.— P. 552–555.
- Beresford S.A., Chant A.D., Jones H.O. et al. Varicose veins: A comparison of surgery and infection/compression sclerotherapy. Five-year follow-up // *Lancet.*— 1978.— 1.— P. 921–924.
- Bergan J., Pascarella L., Mekenas L. Venous disorders: treatment with sclerosant foam // *J. Cardiovasc. Surg. (Torino).*— 2006.— 47.— P. 9–18.
- Bradbury A.W., Ruckley C.V. Foot volumetry can predict recurrent ulceration after subfascial ligation of perforators and saphenous ligation // *J. Vasc. Surg.*— 1993.— 18.— P. 789–795.
- Cabrera J., Cabrera J.J., Garcia-Olmedo M.A. Treatment of varicose long saphenous veins with sclerosant in micro-foam form: Long-term outcomes // *Phlebology.*— 2000.— 15.— P. 19–23.
- Cabrera J., Redondo P., Becerra A. et al. Ultrasound-guided injection of polidocanol microfoam in the management of venous leg ulcers // *Arch. Dermatol.*— 2004.— 140.— P. 667–673.
- Camilli S., Guarnera G. External banding valvuloplasty of the superficial femoral vein in the treatment of primary deep valvular incompetence // *Int. Angiol.*— 1994.— 13.— P. 218–222.
- Cardon J.M., Cardon A., Joyeux A. et al. Use of ipsilateral greater saphenous vein as a valved transplant in management of post-thrombotic deep venous insufficiency: long-term results // *Ann. Vasc. Surg.*— 1999.— 13.— P. 284–289.
- Chant A.D., Jones H.O., Weddell J.M. Treatment of varicose veins // *Lancet.*— 1973.— 1.— P. 1386–1387.
- Chervu A., Ahn S.S., McNamara T.O., Dorsey D. Endo vascular obliteration of in situ saphenous vein arteriovenous fistulas during tibial bypass // *Ann. Vasc. Surg.*— 1993.— 7.— P. 320–324.
- Chung J.W., Yoon C.J., Jung S.I. et al. Acute iliofemoral deep vein thrombosis: evaluation of underlying anatomic abnormalities by spiral CT venography // *J. Vasc. Interv. Radiol.*— 2004.— 15.— P. 249–256.
- Ciostek P., Michalak J., Noszczyk W. Improvement in deep vein haemodynamics following surgery for varicose veins // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*— 2004.— 28.— P. 473–478.
- Corbett C.R., McIrvine A.J., Aston N.O. et al. The use of varicography to identify the sources of incompetence in recurrent varicose veins // *Ann. J. Coll. Surg. Engl.*— 1984.— 66.— P. 412–415.
- Cordts P.R., Eclavea A., Buckley P.J. et al. Pelvic congestion syndrome: early clinical results after transcatheter ovarian vein embolization // *J. Vasc. Surg.*— 1998.— 28.— P. 862–868.
- Dalsing M.C., Raju S., Wakefield T.W., Taheri S. A multicenter, phase I evaluation of cryopreserved venous valve allo-grafts for the treatment of chronic deep venous insufficiency // *J. Vasc. Surg.*— 1999.— 30.— P. 854–864.
- Danielsson G., Jungbeck C., Peterson K., Norgren L. Venous function after restoring valve competence of the great saphenous vein // *J. Endovasc. Ther.*— 2003.— 10.— P. 350–355.
- Darke S.G., Penfold C. Venous ulceration and saphenous ligation // *Eur. J. Vasc. Surg.*— 1992.— 6.— P. 4–9.
- Delis K.T., Bountourglou D., Mansfield A.O. Venous claudication in iliofemoral thrombosis: long-term effects on venous hemodynamics, clinical status, and quality of life // *Ann. Surg.*— 2004.— 239.— P. 118–126.
- Delis K.T., Husman M., Kalodiki E. et al. In situ hemodynamics of perforating veins in chronic venous insufficiency // *J. Vasc. Surg.*— 2001.— 33.— P. 773–782.
- Dwerryhouse S., Davies B., Harradine K., Earnshaw J.J. Stripping the long saphenous vein reduces the rate of reoperation for recurrent varicose veins: five-year results of a randomized trial // *J. Vasc. Surg.*— 1999.— 29.— P. 589–592.
- Einarsson E., Eklof B., Neglen P. Sclerotherapy or surgery as treatment for varicose veins: A prospective randomized study // *Phlebology.*— 1993.— 8.— P. 22–26.
- Eklof B., Albrechtson U., Einarsson E., Plate G. The temporary arteriovenous fistula in venous reconstructive surgery // *Int. Angiol.*— 1985.— 4.— P. 455–462.
- Eriksson I., Almgren B. Surgical reconstruction of incompetent deep vein valves // *Ups. J. Med. Sci.*— 1988.— 93.— P. 139–43.
- Fassiadis N., Kianifard B., Holdstock J.M., Whiteley M.S. A novel approach to the treatment of recurrent varicose veins // *Int. Angiol.*— 2002.— 21.— P. 275–276.
- Fassiadis N., Kianifard B., Holdstock J.M., Whiteley M.S. Ultrasound changes at the saphenofemoral junction and in the long saphenous vein during the first year after VNUS closure // *Int. Angiol.*— 2002.— 21.— P. 272–4.
- Fassiadis, Holdstock, Whiteley. Endoluminal radiofrequency ablation of the long saphenous vein (VNUS closure) — a minimally invasive management of varicose veins // *Minim. Invasive Ther. Allied Technol.*— 2003.— 12.— P. 91–4.
- Fraser D.G., Moody A.R., Davidson I.R. et al. Deep venous thrombosis: diagnosis by using venous enhanced subtracted peak arterial MR venography versus conventional venography // *Radiology.*— 2003.— 226.— P. 812–820.
- Gillet J.L., Perrin M., Hiltbrand B. et al. Pre- and postoperative contribution of Doppler ultrasonography in superficial venous surgery of the popliteal fossa // *J. Mai Vasc.*— 1997.— 22.— P. 330–335.
- Gloviczki P., Bergan J.J., Menawat S.S. et al. Safety, feasibility, and early efficacy of subfascial endoscopic perforator surgery: a preliminary report from the North American registry // *J. Vasc. Surg.*— 1997.— 25.— P. 94–105.
- Gloviczki P., Bergan J.J., Rhodes J.M. et al. Mid-term results of endoscopic perforator vein interruption for chronic venous insufficiency

- ciency: lessons learned from the North American subfascial endoscopic perforator surgery registry. The North American Study Group // *J. Vasc. Surg.*— 1999.— 29.— P. 489–502.
35. Gloviczki P, Merrell S.W., Bower T.C. Femoral vein valve repair under direct vision without venotomy: a modified technique with use of angiostomy // *J. Vasc. Surg.*— 1991.— 14.— P. 645–648.
  36. Gradman W.S. Venoscopic obliteration of variceal tributaries using monopolar electrocautery. Preliminary report // *J. Dermatol. Surg. Oncol.*— 1994.— 20.— P. 482–485.
  37. Guex J.J. Foam sclerotherapy: an overview of use for primary venous insufficiency // *Semin. Vasc. Surg.*— 2005.— 18.— P. 25–29.
  38. Hallberg D. A method for repairing incompetent valves in deep veins // *Acta Chir. Scand.*— 1972.— 138.— P. 143–145.
  39. Hamel-Desnos C., Desnos P., Ouvry P. Nouveautes therapeutiques dans la prise en charge de la maladie variqueuse: echo-sclerotherapie et mous // *Phlebologie.*— 2003.— 56.— P. 41–48.
  40. Hanrahan L.M., Araki C.T., Fisher J.B. et al. Evaluation of the perforating veins of the lower extremity using high resolution duplex imaging // *J. Cardiovasc. Surg. (Torino).*— 1991.— 32.— P. 87–97.
  41. Hanrahan L.M., Araki C.T., Rodriguez A.A. et al. Distribution of valvular incompetence in patients with venous stasis ulceration // *J. Vasc. Surg.*— 1991.— 13.— P. 805–811.
  42. Hanrahan L.M., Kechejian G.J., Cordts P.R. et al. Patterns of venous insufficiency in patients with varicose veins // *Arch. Surg.*— 1991.— 126.— P. 687–690.
  43. Hauer G., Barkun J., Wisser I., Deiler S. Endoscopic sub-fascial dissection of perforating veins // *Surg. Endosc.*— 1988.— 2.— P. 5–12.
  44. Hinchliffe R.J., Ubhi J., Beech A. et al. A prospective randomised controlled trial of VNUS closure versus surgery for the treatment of recurrent long saphenous varicose veins // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*— 2006.— 31.— P. 212–218.
  45. Hingorani A.P., Ascher E., Markevich N. et al. Deep venous thrombosis after radiofrequency ablation of greater saphenous vein: a word of caution // *J. Vasc. Surg.*— 2004.— 40.— P. 500–504.
  46. Hobbs J.T. Consensus conference on sclerotherapy of varicose veins of the lower extremity // *Phlebologie.*— 1997.— 12.— P. 2–16.
  47. Hobbs J.T. Surgery and sclerotherapy in the treatment of varicose veins. A random trial // *Arch. Surg.*— 1974.— 109.— P. 793–796.
  48. Iafrafi M.D., Pare G.J., O'Donnell T.F., Estes J. Is the nihilistic approach to surgical reduction of superficial and perforator vein incompetence for venous ulcer justified? // *J. Vasc. Surg.*— 2002.— 36.— P. 1167–1174.
  49. Johnson B.F., Manzo R.A., Bergelin R.O., Strandness D.E. Jr. Relationship between changes in the deep venous system and the development of the postthrombotic syndrome after an acute episode of lower limb deep vein thrombosis: a one- to six-year follow-up // *J. Vasc. Surg.*— 1995.— 21.— P. 307–312.
  50. Johnson B.F., Manzo R.A., Bergelin R.O., Strandness D.E. Jr. The site of residual abnormalities in the leg veins in long- term follow-up after deep vein thrombosis and their relationship to the development of the post-thrombotic syndrome // *Int. Angiol.*— 1996.— 15.— P. 14–19.
  51. Johnson N.D., Queral L.A., Flinn W.R. et al. Late objective assessment of venous valve surgery // *Arch. Surg.*— 1981.— 116.— P. 1461–1466.
  52. Jugenheimer M., Junginger T. Endoscopic subfascial sectioning of incompetent perforating veins in treatment of primary varicosis // *World J. Surg.*— 1992.— 16.— P. 971–975.
  53. Juhan C., Barthelemy P., Alimi Y., Di Mauro P. Recurrence following surgery of the gastrocnemius veins // *J. Mai Vasc.*— 1997.— 22.— P. 326–329.
  54. Kakkos S.K., Bountouroglou D.G., Azzam M. et al. Effectiveness and safety of ultrasound-guided foam sclerotherapy for recurrent varicose veins: immediate results // *J. Endovasc. Ther.*— 2006.— 13.— P. 357–364.
  55. Kalodiki E., Calahoras L., Geroulakos G., Nicolaidis A.N. Liquid Crystal Thermography and duplex in the preoperative marking of varicose veins // *Phlebologie.*— 1995.— 10.— P. 110–114.
  56. Kalra M., Gloviczki P. Surgical treatment of venous ulcers: role of subfascial endoscopic perforator vein ligation // *Surg. Clin. North. Am. J. Vasc. Surg.*— 2003.— 83.— P. 671–705.
  57. Kistner R.L. Surgical repair of the incompetent femoral vein valve // *Arch. Surg.*— 1975.— 110.— P. 1336–1342.
  58. Kistner R.L., Ferris E.B., Randhawa G., Kamida C. A method of performing descending venography // *J. Vasc. Surg.*— 1986.— 4.— P. 464–468.
  59. Kistner R.L., Sparkuhl M.D. Surgery in acute and chronic venous disease // *Surgery.*— 1979.— 85.— P. 31–43.
  60. Kroger K., Massalha K., Rudofsky G. Color Doppler sonography of arteries associated with perforating veins // *Int. Angiol.*— 2000.— 19.— P. 228–230.
  61. Lalka S.G., Lash J.M., Unthank J.L. et al. Inadequacy of saphenous vein grafts for cross-femoral venous bypass // *J. Vasc. Surg.*— 1991.— 13.— P. 622–30.
  62. Lane R.J., Cuzzilla M.L., McMahon C.G. Intermediate to long- term results of repairing incompetent multiple deep venous valves using external valvular stenting // *ANZ J. Surg.*— 2003.— 73.— P. 267–274.
  63. Lurie F., Creton D., Eklof B. et al. Prospective randomised study of endovenous radiofrequency obliteration (closure) versus ligation and vein stripping (EVOLVEs): two-year follow-up // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*— 2005.— 29.— P. 67–73.
  64. Lurie F., Creton D., Eklof B. et al. Prospective randomized study of endovenous radiofrequency obliteration (closure procedure) versus ligation and stripping in a selected patient population (EVOLVEs Study) // *J. Vasc. Surg.*— 2003.— 38.— P. 207–214.
  65. MacKenzie R.K., Allan P.L., Ruckley C.V., Bradbury A.W. The effect of long saphenous vein stripping on deep venous reflux // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*— 2004.— 28.— P. 104–107.
  66. Mackenzie R.K., Lee A.J., Paisley A. et al. Patient, operative, and surgeon factors that influence the effect of superficial venous surgery on disease-specific quality of life // *J. Vasc. Surg.*— 2002.— 36.— P. 896–902.
  67. MacKenzie R.K., Paisley A., Allan P.L. et al. The effect of long saphenous vein stripping on quality of life // *J. Vasc. Surg.*— 2002.— 35.— P. 1197–1203.
  68. Maleti O. Venous valvular reconstruction in post-thrombotic syndrome. A new technique // *J. Mai Vasc.*— 2002.— 27.— P. 218–221.
  69. Maleti O., Lugli M. Neovalve construction in postthrombotic syndrome // *J. Vasc. Surg.*— 2006.— 43.— P. 794–799.
  70. Manfrini S., Gasbarro V., Danielsson G. et al. Endovenous management of saphenous vein reflux. Endovenous Reflux Management Study Group // *J. Vasc. Surg.*— 2000.— 32.— P. 330–342.
  71. Masuda E.M., Kessler D.M., Lurie F. et al. The effect of ultrasound-guided sclerotherapy of incompetent perforator veins on venous clinical severity and disability scores // *J. Vasc. Surg.*— 2006.— 43.— P. 551–556.
  72. Masuda E.M., Kistner R.L. Long-term results of venous valve reconstruction: a four- to twenty-one-year follow-up // *J. Vasc. Surg.*— 1994.— 19.— P. 391–403.
  73. Mavor G.E., Galloway J.M. Collaterals of the deep venous circulation of the lower limb // *Surg. Gynecol. Obstet.*— 1967.— 125.— P. 561–571.
  74. Mavor G.E., Galloway J.M. Iliofemoral venous thrombosis. Pathological considerations and surgical management // *Br. J. Surg.*— 1969.— 56.— P. 45–59.
  75. Merchant R. Jr., Kistner R.L., Kabnick L.S. Is there an increased risk for DVT with the VNUS closure procedure? // *J. Vasc. Surg.*— 2003.— 38.— P. 628.
  76. Merchant R.F., DePalma R.G., Kabnick L.S. Endovascular obliteration of saphenous reflux: a multicenter study // *J. Vasc. Surg.*— 2002.— 35.— P. 1190–1196.
  77. Merchant R.F., Pichot O. Long-term outcomes of endovenous radiofrequency obliteration of saphenous reflux as a treatment for superficial venous insufficiency // *J. Vasc. Surg.*— 2005.— 42.— P. 502–509.
  78. Morrison C., Dalsing M.C. Signs and symptoms of saphenous nerve injury after greater saphenous vein stripping: prevalence, severity, and relevance for modern practice // *J. Vasc. Surg.*— 2003.— 38.— P. 886–890.
  79. Mozes G., Gloviczki P., Menawat S.S. et al. Surgical anatomy for endoscopic subfascial division of perforating veins // *J. Vasc. Surg.*— 1996.— 24.— P. 800–808.
  80. Mozes G., Kalra M., Carmo M. et al. Extension of saphenous thrombus into the femoral vein: a potential complication of new endovenous ablation techniques // *J. Vasc. Surg.*— 2005.— 41.— P. 130–135.
  81. Mundy L., Merlin T.L., Fitridge R.A., Hiller J.E. Systematic review of endovenous laser treatment for varicose veins // *Br. J. Surg.*— 2005.— 92.— P. 1189–1194.
  82. Nash T. Long-term results of vein valve transplants placed in the popliteal vein for intractable post-phlebotic venous ulcers and pre-ulcer skin changes // *J. Cardiovasc. Surg. (Torino).*— 1988.— 29.— P. 712–716.
  83. Neglen P., Einarsson E., Eklof B. The functional long-term value of different types of treatment for saphenous vein incompetence // *J. Cardiovasc. Surg. (Torino).*— 1993.— 34.— P. 295–301.
  84. Neglen P., Raju S. Intravascular ultrasound scan evaluation of the obstructed vein // *J. Vasc. Surg.*— 2002.— 35.— P. 694–700.

85. Neglen P., Raju S. Venous reflux repair with cryopreserved vein valves // *J. Vasc. Surg.*— 2003.— 37.— P. 552–557.
86. Nicolaidis A.N., Hussein M.K., Szendro G. et al. The relation of venous ulceration with ambulatory venous pressure measurements // *J. Vasc. Surg.*— 1993.— 17.— P. 414–419.
87. Nishibe T., Kudo F., Flores J. et al. Femoral vein valve repair with angioscopy-assisted anterior valve sinus plication. Early results // *J. Cardiovasc. Surg. (Torino)*.— 2001.— 42.— P. 529–535.
88. Noppeney T., Noppeney J., Scheidt A., Kurth I. Indications and technique for sclerotherapy of varicose veins // *Zentralbl Chir.*— 2001.— 126.— P. 546–50.
89. O'Donnell T.F. Jr., Burnand K.G., Clemenson G. et al. Doppler examination vs clinical and Phlebographie detection of the location of incompetent perforating veins: a prospective study // *Arch. Surg.*— 1977.— 112.— P. 31–5.
90. O'Donnell T.F. Jr., Mackey W.C., Shepard A.D., Callow A.D. Clinical, hemodynamic, and anatomic follow-up of direct venous reconstruction // *Arch. Surg.*— 1987.— 122.— P. 474–482.
91. Oesch A. Pin stripping // *Phlebologie.*— 1996.— 25.— P. 177–182.
92. O'Reilly K. Endovenous diathermy sclerosis of varicose veins // *Aust. N. Z. J. Surg.*— 1977.— 47.— P. 393–395.
93. Padberg F.T. Jr. Endoscopic subfascial perforating vein ligation: its complementary role in the surgical management of chronic venous insufficiency // *Ann. Vasc. Surg.*— 1999.— 13.— P. 343–354.
94. Padberg F.T. Jr., Pappas P.J., Araki C.T. et al. Hemodynamic and clinical improvement after super-ficial vein ablation in primary combined venous insufficiency with ulceration // *J. Vasc. Surg.*— 1996.— 24.— P. 711–718.
95. Pavcnik D., Uchida B.T., Timmermans H.A. et al. Percutaneous bio-prosthetic venous valve: a long-term study in sheep // *J. Vasc. Surg.*— 2002.— 35.— P. 598–602.
96. Perrin M. Reconstructive surgery for deep venous reflux: a report on 144 cases // *Cardiovasc. Surg.*— 2000.— 8.— P. 246–255.
97. Perrin M. Surgery for deep venous reflux in the lower limb // *J. Mai Vasc.*— 2004.— 29.— P. 73–87.
98. Phillips G.W., Cheng L.S. The value of ultrasound in the assessment of incompetent perforating veins // *Australas Radiol.*— 1996.— 40.— P. 15–18.
99. Pichot O., Kabnick L.S., Creton D. et al. Duplex ultrasound scan findings two years after great saphenous vein radiofrequency endovenous obliteration // *J. Vasc. Surg.*— 2004.— 39.— P. 189–195.
100. Pichot O., Sessa C., Chandler J.G. et al. Role of duplex imaging in endovenous obliteration for primary venous insufficiency // *J. Endovasc. Ther.*— 2000.— 7.— P. 451–459.
101. Pierik E.G., Toonder I.M., van Urk H., Wittens C.H. Validation of duplex ultrasonography in detecting competent and incompetent perforating veins in patients with venous ulceration of the lower leg // *J. Vasc. Surg.*— 1997.— 26.— P. 49–52.
102. Pierik E.G., van Urk H., Hop W.C., Wittens C.H. Endoscopic versus open subfascial division of incompetent perforating veins in the treatment of venous leg ulceration: a randomized trial // *J. Vasc. Surg.*— 1997.— 26.— P. 1049–1054.
103. Plagnol P., Ciostek P., Grimaud J.P., Prokopowicz S.C. Autogenous valve reconstruction technique for post-thrombotic reflux // *Ann. Vasc. Surg.*— 1999.— 13.— P. 339–342.
104. Plate G., Akesson H., Einarsson E. et al. Long-term results of venous thrombectomy combined with a temporary arterio-venous fistula // *Eur. J. Vasc. Surg.*— 1990.— 4.— P. 483–489.
105. Politowski M., Zelazny T. Complications and difficulties in electrocoagulation of varices of the lower extremities // *Surgery.*— 1966.— 59.— P. 932–934.
106. Proebstle T.M., Lehr H.A., Kargl A. et al. Endovenous treatment of the greater saphenous vein with a 940-nm diode laser: thrombotic occlusion after endoluminal thermal damage by laser-generated steam bubbles // *J. Vasc. Surg.*— 2002.— 35.— P. 729–736.
107. Proebstle T.M., Weisel G., Paepcke U. et al. Light reflection rheography and clinical course of patients with advanced venous disease before and after endoscopic subfascial division of perforating veins // *Dermatol. Surg.*— 1998.— 24.— P. 771–776.
108. Puggioni A., Lurie F., Kistner R.L., Eklof B. How often is deep venous reflux eliminated after saphenous vein ablation? // *J. Vasc. Surg.*— 2003.— 38.— P. 517–521.
109. Raju S. A pressure-based technique for the detection of acute and chronic venous obstruction // *Phlebologie.*— 1988.— 3.— P. 207–216.
110. Raju S. Valvuloplasty and valve transfer // *Int. Angiol.*— 1985.— 4.— P. 419–424.
111. Raju S. Venous insufficiency of the lower limb and stasis ulceration. Changing concepts and management // *Ann. Surg.*— 1983.— 197.— P. 688–697.
112. Raju S., Berry M.A., Neglen P. Transcommissural valvuloplasty: technique and results // *J. Vasc. Surg.*— 2000.— 32.— P. 969–976.
113. Raju S., Fredericks R.K., Neglen P.N., Bass J.D. Durability of venous valve reconstruction techniques for «primary» and postthrombotic reflux // *J. Vasc. Surg.*— 1996.— 23.— P. 357–366.
114. Rautio T.T., Perala J.M., Wiik H.T. et al. Endovenous obliteration with radiofrequency-resistive heating for greater saphenous vein insufficiency: a feasibility study // *J. Vasc. Interv. Radiol.*— 2002.— 13.— P. 569–575.
115. Rhodes J.M., Gloviczki P. Endoscopic perforating vein surgery // *Surg. Clin. North Am.*— 1999.— 79.— P. 667–681.
116. Rhodes J.M., Gloviczki P., Canton L.G. et al. Factors affecting clinical outcome following endoscopic perforator vein ablation // *Am. J. Surg.*— 1998.— 176.— P. 162–167.
117. Rigby K.A., Palfreyman S.J., Beverley C., Michaels J.A. Surgery versus sclerotherapy for the treatment of varicose veins // *Cochrane Database Syst. Rev.*— 2004.— P. CD004980.
118. Rosales A., Slagsvold C.E., Kroese A.J. et al. External venous valve plasty (EVVP) in patients with primary chronic venous insufficiency (PCVI) // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*— 2006.— 32.— P. 570–576.
119. Sadoun S., Benigni J.P., Sica M. Prospective study of sclerosing foam in the treatment of truncal varices of the lower limbs // *Phlebologie.*— 2002.— 55.— P. 259–262.
120. Sam R.C., Silverman S.H., Bradbury A.W. Nerve injuries and varicose vein surgery // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*— 2004.— 27.— P. 113–120.
121. Sarin S., Scurr J.H., Coleridge Smith P.D. Assessment of stripping the long saphenous vein in the treatment of primary varicose veins // *Br. J. Surg.*— 1992.— 79.— P. 889–893.
122. Satokawa H., Hoshino S., Iwaya F. et al. Intravascular imaging methods for venous disorders // *Intern. J. Angiol.*— 2000.— 9.— P. 117–121.
123. Schadeck M. Echographic sclerotherapy of the great saphenous vein // *Phlebologie.*— 1993.— 46.— P. 673–682.
124. Schanno J.F. Electrocoagulation: a critical analysis of its use as an adjunct in surgery for varicose veins // *Angiology.*— 1968.— 19.— P. 288–292.
125. Schultheiss R., Billeter M., Bollinger A., Franzeck U.K. Comparison between clinical examination, cw-Doppler ultra-sound and colour-duplex sonography in the diagnosis of incompetent perforating veins // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*— 1997.— 13.— P. 122–126.
126. Scultetus A.H., Villavicencio J.L., Gillespie D.L. et al. The pelvic venous syndromes: analysis of our experience with 57 patients // *J. Vasc. Surg.*— 2002.— 36.— P. 881–888.
127. Sottiriari V.S. Current surgical approaches to venous hypertension and valvular reflux // *Int. J. Angiol.*— 1996.— 5.— P. 49–54.
128. Sottiriari V.S. Technique in direct venous valvuloplasty // *J. Vasc. Surg.*— 1988.— 8.— P. 646–648.
129. Stacey M.C., Burnand K.G., Layer G.T., Pattison M. Calf pump function in patients with healed venous ulcers is not improved by surgery to the communicating veins or by elastic stockings // *Br. J. Surg.*— 1988.— 75.— P. 436–9.
130. Stallworth J.M., Plonk G.W. Jr. A simplified and efficient method for treating varicose veins // *Surgery.*— 1979.— 86.— P. 765–768.
131. Staubesand J., Hacklander A. Topography of the perforating veins on the medial side of the leg (Cocketts veins) // *Clin. Anat.*— 1995.— 8.— P. 399–402.
132. Stotter L., Schaar I., Bockelbrink A., Bauerecht H.J. Radiofrequency obliteration, invagination or cryostripping: Which is the best tolerated treatment by the patients? // *Phlebologie.*— 2005.— 34.— P. 19–24.
133. Stuart W.P., Adam D.J., Allan P.L. et al. Saphenous surgery does not correct perforator incompetence in the presence of deep venous reflux // *J. Vasc. Surg.*— 1998.— 28.— P. 834–838.
134. Sybrandy J.E., Wittens C.H. Initial experiences in endovenous treatment of saphenous vein reflux // *J. Vasc. Surg.*— 2002.— 36.— P. 1207–1212.
135. Taheri S.A., Lazar L., Elias S. Status of vein valve transplant after 12 months // *Arch. Surg.*— 1982.— 117.— P. 1313–1317.
136. Tawes R.L., Barron M.L., Coello A.A. et al. Optimal therapy for advanced chronic venous insufficiency // *J. Vasc. Surg.*— 2003.— 37.— P. 545–551.
137. Tessari L. Nouvelle technique d'obtention de la sclero-mousse // *Phlebologie.*— 2000.— 53.— P. 129–133.
138. Thomas M.L., Bowles J.N. Incompetent perforating veins: comparison of varicography and ascending phlebography // *Radiology.*— 1985.— 154.— P. 619–623.
139. Thomson H. The surgical anatomy of the superficial and perforating veins of the lower limb // *Ann. J. Coll. Surg. Engl.*— 1979.— 61.— P. 198–205.

140. Ting A.C., Cheng S.W., Ho P. et al. Clinical out-comes and changes in venous hemodynamics after subfascial endoscopic perforating vein surgery // *Surg. Endosc.*— 2003.— 17.— P. 1314–1318.
141. Tong Y., Royle J. Recurrent varicose veins after short saphenous vein surgery: a duplex ultrasound study // *Cardiovasc. Surg.*— 1996.— 4.— P. 364–367.
142. Tripathi R., Ktenidis K.D. Trapdoor internal valvuloplasty – a new technique for primary deep vein valvular incompetence // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*— 2001.— 22.— P. 86–89.
143. Tripathi R., Sieunarine K., Abbas M., Durrani N. Deep venous valve reconstruction for non-healing leg ulcers: techniques and results // *ANZ J. Surg.*— 2004.— 74.— P. 34–39.
144. van Gent W.B., Hop W.C., van Praag M.C. et al. Conservative versus surgical treatment of venous leg ulcers: a prospective, randomized, multicenter trial // *J. Vasc. Surg.*— 2006.— 44.— P. 563–571.
145. Vasdekis S.N., Clarke G.H., Hobbs J.T., Nicolaides A.N. Evaluation of non-invasive and invasive methods in the assessment of short saphenous vein termination // *Br. J. Surg.*— 1989.— 76.— P. 929–932.
146. Watts G.T. Endovenous diathermy destruction of internal saphenous // *Br. Med. J.*— 1972.— 4.— P. 53.
147. Weiss R.A., Weiss M.A. Controlled radiofrequency endovenous occlusion using a unique radiofrequency catheter under duplex guidance to eliminate saphenous varicose vein reflux: a 2-year follow-up // *Dermatol. Surg.*— 2002.— 28.— P. 38–42.
148. Werner G., Alexander H.A., McPheeters H.O. Electrofulguration. New surgical method for varicose veins // *Minn. Med.*— 1964.— 47.— P. 255–257.
149. Whiteley M.S., Smith J.J., Galland R.B. Subfascial endoscopic perforator vein surgery (SEPS): current practice among British surgeons // *Ann. J. Coll. Surg. Engl.*— 1998.— 80.— P. 104–107.
150. Winterborn R.J., Foy C., Earnshaw J.J. Causes of varicose vein recurrence: late results of a randomized controlled trial of stripping the long saphenous vein // *J. Vasc. Surg.*— 2004.— 40.— P. 634–639.
151. Woiciechowski J., Holm J., Zachrisson B.F. Thermography and phlebography in the detection of incompetent perforating veins // *Acta Radiol. Diagn. (Stockh.)*— 1982.— 23.— P. 199–201.
152. Wright D., Gobin J.P., Bradbury A.W. et al. Vasisolve polydocanol microfoam compared with surgery or sclerotherapy in the management of varicose veins in the presence of trunk vein incompetence. European randomized controlled trial // *Phlebology*— 2006.— 21.— P. 180–190.
153. Yamaki T., Nozaki M., Iwasaka S. Comparative study of duplex-guided foam sclerotherapy and duplex-guided liquid sclerotherapy for the treatment of superficial venous insufficiency // *Dermatol. Surg.*— 2004.— 30.— P. 718–722.

# Лечение хронической венозной недостаточности нижних конечностей<sup>1</sup>

## Часть V<sup>2</sup>

### *Перекрестное шунтирование*

Аутогенный бедренно-бедренный венозный шунт [34] является менее тромбогенным, с лучшей проходимостью, чем протезные трансплантаты [23].

### *Линейное шунтирование*

Анатомическое линейное шунтирование может использоваться по бедренно-илеокавальной оси при сегментарной обструкции при наличии достаточного венозного притока и оттока по шунту.

Единственное исследование [23], представляющее кумулятивные успешные результаты, показало проходимость шунта на уровне 54 % за 2 года для протезного линейного шунтирования. Следует сравнивать этот результат с 83 % проходимостью при шунтировании подкожной веной нижней конечности бедренно-бедренным перекрестным шунтом в том же самом исследовании.

### *Сафено-подколенное шунтирование*

Сафено-подколенное шунтирование — обходное венозное шунтирование — редко выполняемая операция при закупорке оттока. В немногих исследованиях [1, 14, 21] засвидетельствовано клинический успех. Уровень проходимости шунтов составлял 31–58 и 56–67 % случаев после линейного шунтирования через год и пять лет соответственно.

### *Эндофлебэктомия*

Эндофлебэктомию глубоких вен выполняют для улучшения притока и оттока в комбинации с шунтирующими и стентирующими процедурами [36, 36].

### *Феморо-илеокавальное стентирование*

Проведение чрескожной подвздошной венозной баллонной дилатации и стентирования резко увеличило арсенал лечения. Осложнения минимальны, а летальность нулевая. В исследованиях и публикациях, посвященных венозному стентированию, подчеркиваются одинаковые непосредственные результаты и недостатки, как и при открытой хирургии. Большинство из публикаций являются описанием клинических случаев, и нет данных о длительной проходимости реконструированных сегментов, нет дифференциации по этиологии или остроте тромбоза.

Стентирование дает лучшие отдаленные результаты при отсутствии посттромбофлебитического синдрома (ПТФС), чем при его наличии, кумулятивная первичная, дополнительная первичная и вторичная проходимость составляет 89, 100 и 100 и 65, 85 и 88 % соответственно через 36 мес [30, 31].

Тяжелый рецидивный стеноз стентированного участка, определенный как уменьшение диаметра на одноплоскостной, переднезадней флебограмме более чем на 50 %, был редким и встречался только у 15 % больных через 42 мес в одном исследовании. Пол и сторона конечности имели значение для результата. Более высокие степени тяжелого рестеноза внутри стента определяли у пациентов с ПТФС по сравнению с таковыми без него в 23 и 4 % случаев соответственно через 36 мес в этом исследовании и в 18 и 12 % соответственно при тромбофилии. У длинных стентов (> 13 см) и при протяженности стента ниже паховой связки кумулятивная частота тяжелых рецидивных стенозов составила 25 % через 36 мес и 40 % через 24 мес соответственно. Эти три главных фактора риска развития рестенозов внутри стента — ПТФС, тромбофилия и

<sup>1</sup> Разработано Американским венозным форумом, Американским колледжем флебологии, Европейским венозным форумом, Международным союзом ангиологии, Сердечно-сосудистым образовательным и научным трастом (Великобритания), Кипрским образовательным и научным трастом сердечно-сосудистых заболеваний, Международным союзом флебологии. Печатается с сокращениями. *International Angiology*, 2008, Vol. 27.

<sup>2</sup> Початок у № 2, 2010, с. 14–21; № 3, 2010, с. 29–35; № 4, 2010, с. 28–37; № 1, 2011, с. 35–42.

Стаття надійшла до редакції 26 квітня 2011 р.

Мішалов Володимир Григорович, д. мед. н., проф., зав. кафедри 01023, м. Київ, вул. Шовковична, 39/1. Тел. (44) 255-15-60

длинный стент — были существенными и для поздних окклюзий и обуславливали возникновение сильных рестенозов через 24 мес после стентирования у 61 % пациентов, рестенозы не развивались в отсутствие этих факторов [31].

В публикациях говорится о клиническом улучшении в ранние сроки в 72 % случаев стентирования [6, 20, 33]. Частота заживления язв после баллонной дилатации и стентирования наблюдалась в 68 % случаев, кумулятивная частота заживления за 2 года составила 62 %. В среднем выраженность отека и боли уменьшилась существенно. Частота отечности сократилась с 88 до 53 %, а боли — с 93 до 29 %.

Однако стентирующие процедуры пока относительно редки, а период наблюдения незначителен.

### Оценка эффективности лечения

Для оценки терапевтической эффективности необходимо анализировать отдельные симптомы, качество жизни и функциональные параметры венозной системы. Эти параметры необходимо также качественно оценить.

Метод выбора клинической оценки лечения зависит от выраженности клинических симптомов. Сложно оценить косметический эффект или субъективные ощущения, такие как судороги, зуд, боль или усталость. Также необходимо учитывать индивидуальные предпочтения и переносимость разных видов лечения. Намного проще точно измерить клинические проявления, такие как уменьшение размера, заживление язв или изменение окружности или объема ноги. Эффективность лечения лучше определять через фиксирование симптомов и, если возможно, подкреплять их результатами тестов, а также фиксировать нежелательные явления и осложнения, особенно операций или склеротерапии (смертность, инфекция раны, поверхностный тромбоз, целлюлит, сафеноневралгия).

### Оценка симптомов

*Телеангиоэктазии и ретикулярные вены* можно оценить визуально на фото и диаграммах.

*Варикозные вены* можно оценить визуально на фото и диаграммах, с помощью измерения диаметра вены и оценки их участка.

*Отек и объем ноги.* Согласно международному консенсусу, волюмометрия распределения воды является золотым стандартом доказательства и сравнения эффективности любого лечения, направленного на уменьшение отека [12]. Это старый [24, 25], но недавно обновленный неинвазивный метод. Волюмометрия не позволяет определить количественно отек, но дает возможность установить степень кратковременных изменений, которые отражают состояние отека [3, 46]. Волюмометрия позволяет точно сравнить изменения в той же

ноге в течение долгого времени или при изменяющихся условиях, например утром и вечером, лежа на спине или стоя, при отдыхе или после упражнения, до и после наложения венозного жгута, до и после лечения и в начале и конце периода наблюдения. Повторяемость для метода составляет 0,7 % для двух последовательных измерений на одной ноге двумя различными наблюдателями, и ее внутрииндивидуальная вариабельность составляет 1,3 % при тех же условиях [47].

*Волюмометрия* уже продемонстрировала, что боль в ногах связана с отеком [19], что объем ноги увеличивается во время ежедневной активности и что это увеличение коррелирует с тяжестью хронических заболеваний вен (ХЗВ) [47]; что объем ноги может увеличиться во время длительных полетов и что он уменьшается после хирургии вен [44] и после приема различных лекарств при венозной или лимфатической недостаточности [8, 32, 38].

Другие методы оценки отека включают измерение окружности ноги лентой [5, 8, 9] и оптоэлектронную волюмометрию [7, 41, 48].

*Изменения кожи и липодерматосклероз.* Степень индурации, вызванной липодерматосклерозом, можно определить ультразвуковым сканированием в высоком разрешении в В-режиме [17] и «дурометром» [11, 39]. Можно выполнить гониометрию движений в суставах лодыжки [2, 10]. Однако ни один из этих методов не используют для оценки лечения ХЗВ.

Заживление язвы — наиболее клинически значимая оценка результата лечения для пациентов с классом С6 [45] и может быть существенной для оценки качества жизни.

Расчет площади поверхности — суррогатный критерий, чаще всего используемый. Область язвы можно измерить планиметрией, используя рисунок ее очертания на прозрачном листе, на фотографии с линейкой, или прямым ультразвуковым дигитальным измерением с лазерной ручкой [43]. Альтернативно можно определить размер, умножив два максимальных перпендикулярных диаметра, чтобы получить площадь в см<sup>2</sup>, и умножить на  $\pi/4$ , чтобы преобразовать прямоугольную площадь в эллиптическую. Gillman разработал метод, по которому рассчитывают степень заживления язв в зависимости от размера, разделяя область язвы по периметру [16].

Вышеупомянутые изменения в геометрических измерениях за единицу времени часто используют в клинических испытаниях [22, 29]. Однако полное заживление и частота начального заживления — самые частые конечные точки в таких испытаниях [18, 42].

Процент уменьшения площади за единицу времени — не подходящий результат для конечной точки, так как зависит от начального размера язвы [29]. Однако метод Gillman нивелирует этот недос-

Т а б л и ц а

**Параметры оценки результата лечения у пациентов с ХЗВ**

Класс по CEAP	Клиника	Морфология	Функция
C1	Фотография	—	—
C2	Как C1	Дуплекс: диаметр вены и обструкция	Дуплекс: рефлюкс и обструкция Плетизмография: насосная функция, сопротивление оттока
C3	Как C1 + измерение объема	Как C2	Как C2 + венозное давление: нарушения венозной помпы и обструкция
C4	Как C3 + хромометрия, дурометрия, гониометрия	Как C2 + УЗИ: уплотнение кожи Капилляроскопия, микролимфография	Как C3 + TcO <sub>2</sub> + лазерная флуометрия
C5	Как C4 + уровень рецидива язв	Как C4	Как C4
C6	Как C5 + уровень заживляемости язв	Как C4	Как C4

Стандартизованные измерения для оценки симптомов, качества жизни и клинической выраженности можно использовать для пациентов с классом от C1 до C6.

таток для различных начальных размеров язвы, так как это отвечает потребностям клинических исследований для стандартизации и сопоставления измерений [18, 28].

*Рецидив язвы* — важное конечное событие у пациентов с классом C5. Поэтому качество проведенного лечения оценивают по длительности «периода без язв» [4, 49].

**Оценка симптомов и качества жизни**

*Симптомы* могут оценивать лечащий врач и/или в соответствии с отчетом пациента. Этот метод наиболее часто используют для оценки до, во время и после лечения. Пациентов можно попросить дать общую оценку изменения симптомов или использовать количественные оценки, такие как по шкале Likert [27] или по визуальной аналоговой шкале. Количественная оценка потребности в анальгетиках может быть полезной как дополняющая оценка боли.

*Качество жизни* для пациентов с ХЗВ оценивают по общим и специфическим для заболевания параметрам. Наиболее часто используют общий опросник краткой формы (SF-36) с 36 пунктами, который включает восемь параметров здоровья: физическое и социальное функционирование, ограничения социальной роли из-за физических и эмоциональных проблем, умственное здоровье, живость/энергия, боль и общее восприятие здоровья. SF-36 использовали и у больных с варикозными венами и с венозными язвами [15, 35]. В исследовании А.М. Garratt и соавт. [15] SF-36 соответствовал строгим психометрическим критериям проверки правильности и внутренней совместимости и подтвердил значительно более низкое качество жизни у больных с варикозными венами по

сравнению с ровесниками. Поскольку специфические жалобы пациентов с варикозом вен не были отмечены в анкетных опросах качества жизни, были разработаны специфические анкеты для оценки функциональных и психологических эффектов болезни [13, 26]. Один из них — Опросник хронической венозной недостаточности (CIVIQ), используемый R. Laupois и соавт. [26]. Анкета была разработана в соответствии со строгими психометрическими критериями, включая надежность, содержание, проверку правильности и ответственность. В рандомизированном клиническом исследовании, в котором 934 пациента ответили на вопросы CIVIQ, показано, что качество жизни было значительно более низким у пациентов с хронической венозной недостаточностью, чем в контрольной группе без таковой.

**Шкала клинической выраженности заболевания вен**

Шкала клинической выраженности заболевания вен — VCSS [40] была разработана по критериям CEAP, чтобы оценить результаты хирургического лечения, и применима для пациентов с тяжелыми ХЗВ.

**Оценка морфологических и функциональных венозных параметров**

Несколько морфологических и функциональных параметров, связанных с рефлюксом и обструкцией венозной системы, могут быть измерены дуплексным сканированием, плетизмографическими методиками, измерениями давления и оценкой капиллярного кровотока. Их использование зависит от класса С по CEAP и от специфической цели лечения (таблица).

Подготовили В.Г. Мишалов, Н.Ю. Литвинова

## Литература

- AbuRahma A.F., Robinson P.A., Boland J.P. Clinical, hemodynamic, and anatomic predictors of long-term outcome of lower extremity venovenous bypasses // *J. Vasc. Surg.*— 1991.— 14.— P. 635–644.
- Back T.L., Padberg F.T. Jr., Araki C.T. et al. Limited range of motion is a significant factor in venous ulceration // *J. Vasc. Surg.*— 1995.— 22.— P. 519–523.
- Barnes M.D., Mani R., Barrett D.F., White J.E. How to measure changes in oedema in patients with chronic venous ulcers // *Phlebology.*— 1992.— 7.— P. 31–35.
- Barwell J.R., Davies C.E., Deacon J. et al. Comparison of surgery and compression with compression alone in chronic venous ulceration (ESCHAR study): randomised controlled trial // *Lancet.*— 2004.— 363.— P. 1854–1859.
- Berard A., Kurz X., Zuccarelli F. et al. Reliability study of the Leg-O-Meter, an improved tape measure device, in patients with chronic venous insufficiency of the leg. VEINES Group. (Venous Insufficiency Epidemiologic and Economic Study) // *Angiology.*— 1998.— 49.— P. 169–173.
- Binkert C.A., Schoch E., Stuckmann G. et al. Treatment of pelvic venous spur (May–Thurner syndrome) with self-expanding metallic endoprostheses // *Cardiovasc. Intervent. Radiol.*— 1998.— 21.— P. 22–26.
- Blume J., Langenbahn H., Champvallins M. Quantification of oedema of oedema using the volometer technique: therapeutic application of Daflon 500 mg in chronic venous insufficiency // *Phlebology.*— 1992.— 2 (suppl.).— P. 37–40.
- Casley-Smith J.R., Morgan R.G., Piller N.B. Treatment of lymphedema of the arms and legs with 5,6-benzo-alpha-pyrone // *N. Engl. J. Med.*— 1993.— 329.— P. 1158–1163.
- Diehm C., Trampisch H.J., Lange S., Schmidt C. Comparison of leg compression stocking and oral horse-chestnut seed extract therapy in patients with chronic venous insufficiency // *Lancet.*— 1996.— 347.— P. 292–294.
- Dix F.P., Brooke R., McCollum C.N. Venous disease is associated with an impaired range of ankle movement // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*— 2003.— 25.— P. 556–561.
- Falanga V., Bucalo B. Use of a durometer to assess skin hardness // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 1993.— 29.— P. 47–51.
- Fowkes F.G.R., Bosanquet N., Franks P.J. et al. Proposal of a consensus statement the role of oedema-protective agents in the treatment of chronic venous insufficiency // *Phlebology.*— 1996.— 11.— P. 39–40.
- Franks P.J., Wright D.D., Fletcher A.E. et al. A questionnaire to assess risk factors, quality of life, and use of health resources in patients with venous disease // *Eur. J. Surg.*— 1992.— 158.— P. 149–155.
- Frileux C., Pillot-Bienayme P., Gillot C. Bypass of segmental obliterations of ilio-femoral venous axis by transposition of saphenous vein // *J. Cardiovasc. Surg. (Torino).*— 1972.— 13.— P. 409–414.
- Garratt A.M., Ruta D.A., Abdalla M.I. et al. The SF36 health survey questionnaire: an outcome measure suitable for routine use within the NHS? // *Br. Med. J.*— 1993.— 306.— P. 1440–1444.
- Gillman T.H. Parameter for measurement of wound closure // *Wounds.*— 1990.— 3.— P. 95–101.
- Gniadecka M. Dermal oedema in lipodermatosclerosis: distribution, effects of posture and compressive therapy evaluated by high-frequency ultrasonography // *Acta Derm. Venereol.*— 1995.— 75.— P. 120–124.
- Gorin D.R., Cordts P.R., LaMorte W.W., Manzoian J.O. The influence of wound geometry on the measurement of wound healing rates in clinical trials // *J. Vasc. Surg.*— 1996.— 23.— P. 524–528.
- Hands L., Collin J. Legs that swell and ache: volume changes during the day in healthy young adults // *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.).*— 1984.— 288.— P. 447–448.
- Hurst D.R., Forauer A.R., Bloom J.R. et al. Diagnosis and endovascular treatment of ilio-caval compression syndrome // *J. Vasc. Surg.*— 2001.— 34.— P. 106–113.
- Husni EA. In situ saphenopopliteal bypass graft for incompetence of the femoral and popliteal veins // *Surg. Gynecol. Obstet.*— 1970.— 130.— P. 279–284.
- Ibbotson S.H., Layton A.M., Davies J.A., Goodfield M.J. The effect of aspirin on haemostatic activity in the treatment of chronic venous leg ulceration // *Br. J. Dermatol.*— 1995.— 132.— P. 422–426.
- Jost C.J., Gloviczki P., Cherry K.J. Jr. et al. Surgical reconstruction of iliofemoral veins and the inferior vena cava for nonmalignant occlusive disease // *J. Vasc. Surg.*— 2001.— 33.— P. 320–328.
- Keates J.S., FitzGerald D.E. Limb volume and blood flow changes during the menstrual cycle. I. Limb volume changes during the menstrual cycle // *Angiology.*— 1969.— 20.— P. 618–623.
- Keates J.S., FitzGerald D.E. Limb volume and blood flow changes during the menstrual cycle. II. Changes in blood flow and venous distensibility during the menstrual cycle // *Angiology.*— 1969.— 20.— P. 624–627.
- Launois R., Reboul-Marty J., Henry B. Construction and validation of a quality of life questionnaire in chronic lower limb venous insufficiency (CIVIQ) // *Qual. Life Res.*— 1996.— 5.— P. 539–554.
- Laurent R., Gilly R., Frileux C. Clinical evaluation of a venotropic drug in man. Example of Daflon 500 mg // *Int. Angiol.*— 1988.— 7.— P. 39–43.
- Margolis D.J., Gross E.A., Wood C.R., Lazarus G.S. Planimetric rate of healing in venous ulcers of the leg treated with pressure bandage and hydrocolloid dressing // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 1993.— 28.— P. 418–421.
- Martin M. Dynamic wound healing profile of venous ulcer cruris // *Vasc.*— 1994.— 23.— P. 228–233.
- Neglen P. Endovascular treatment of chronic Iliofemoral venous obstruction — A review // *Phlebology.*— 2003.— 43.— P. 204–211.
- Neglen P., Raju S. In-stent recurrent stenosis in stents placed in the lower extremity venous outflow tract // *J. Vasc. Surg.*— 2004.— 39.— P. 181–187.
- Nocker W., Diebschlag W., Lehmacher W. A 3-month, randomized double-blind dose-response study with 0-(beta-hydroxyethyl)-rutoside oral solutions // *Vasc.*— 1989.— 18.— P. 235–238.
- O'Sullivan G.J., Semba C.P., Bittner C.A. et al. Endovascular management of iliac vein compression (May-Thurner) syndrome // *J. Vasc. Interv. Radiol.*— 2000.— 11.— P. 823–836.
- Palma E.C., Esperon R. Vein transplants and grafts in the surgical treatment of the postphlebitic syndrome // *J. Cardiovasc. Surg. (Torino).*— 1960.— 1.— P. 94–107.
- Price P., Harding K. Quality of life // *Lancet.*— 1995.— 346.— P. 445.
- Puggioni A., Kistner R.L., Eklof B., Lurie F. Surgical disobliteration of postthrombotic deep veins endophlebectomy is feasible // *J. Vasc. Surg.*— 2004.— 39.— P. 1048–1052.
- Raju S., Easterwood L., Fountain T. et al. Saphenectomy in the presence of chronic venous obstruction // *Surgery.*— 1998.— 123.— P. 637–644.
- Rehn D., Hennings G., Nocker W., Diebschlag W. Time course of the anti-oedematous effect of O-(beta-hydroxyethyl)-rutosides in healthy volunteers // *Eur. J. Clin. Pharmacol.*— 1991.— 40.— P. 625–627.
- Romanelli M., Falanga V. Use of a durometer to measure the degree of skin induration in lipodermatosclerosis // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 1995.— 32.— P. 188–191.
- Rutherford R.B., Padberg F.T. Jr., Comerota A.J. et al. Venous severity scoring: An adjunct to venous outcome assessment // *J. Vasc. Surg.*— 2000.— 31.— P. 1307–1312.
- Schmidt C. Opto-electronic volumetry: another method for quantification of edema // *J. Mai Vasc.*— 1994.— 19.— P. 326–327.
- Skene A.I., Smith J.M., Dore C.J. et al. Venous leg ulcers: a prognostic index to predict time to healing // *Br. Med. J.*— 1992.— 305.— P. 1119–1121.
- Solomon C., Munro A.R., Van Rij A.M., Christie R. The use of video image analysis for the measurement of venous ulcers // *Br. J. Dermatol.*— 1995.— 133.— P. 565–570.
- Speakman M.J., Collin J. Are swelling and aching of the legs reduced by operation on varicose veins? // *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.).*— 1986.— 293.— P. 105–106.
- Vanscheidt W., Heidrich H., Junger M., Rabe E. Guidelines for testing drugs for chronic venous insufficiency // *Vasc.*— 2000.— 29.— P. 274–278.
- Vayssairat M., Maurel A., Gouny P. et al. Leg volume measurements // *Phlebology.*— 1995.— 10.— P. 173–174.
- Vayssairat M., Maurel A., Gouny P. et al. Leg volumetry: a precise method for quantification in phlebology // *J. Mai Vasc.*— 1994.— 19.— P. 108–110.
- Veraart J.C., Neumann H.A.M. Leg volume measurements with a modified optoelectronic measurement system // *Phlebology.*— 1995.— 10.— P. 62–64.
- Zamboni P., Ciso C., Marchetti F. et al. Minimally invasive surgical management of primary venous ulcers vs. compression treatment: a randomized clinical trial // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*— 2003.— 25.— P. 313–318.