

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

Klinichna khirurgiia. 2018 June;85(6):67-71
DOI: 10.26779/2522-1396.2018.06.67

**Особливості хірургічної тактики при тромбозі
глибоких вен нижніх кінцівок**

В. В. Бойко¹, В. О. Прасол¹, І. А. Тарабан¹, Д. В. Оклей¹, В. В. Шафранський², С. А. Андреещев³

¹Інститут загальної та невідкладної хірургії імені В. Т. Зайцева НАМН України, м. Харків,

²Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ,

³Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ

**Peculiarities of surgical tactics in the deep veins thrombosis
of lower extremities**

V. V. Boyko¹, V. O. Prasol¹, I. A. Taraban¹, D. V. Oklei¹, V. V. Shafranskyiv², S. A. Andreyeshchev³

¹Zaytsev Institute of General and Urgent Surgery, Kharkiv,

²Bogomolets National Medical University, Kyiv,

³Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv

Актуальність лікування хворих з гострим тромбозом вен нижніх кінцівок на сьогодні не викликає заперечень з огляду на високу частоту виникнення цього захворювання і можливі ускладнення, що загрожують життю: тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА), тяжких форм хронічної венозної недостатності (ХВН) тощо [1 – 3].

Про соціальну значущість цієї проблеми можна судити з численних публікацій, які привертають увагу до вельми широкої розповсюдженості тромбозу глибоких вен (ТГВ) нижніх кінцівок і його наслідків – колосальних матеріальних витрат на лікування, інвалідизації і смертності [4].

За даними епідеміологічних досліджень, частота ТГВ нижніх кінцівок у загальній популяції щорічно становить 56 – 160 захворювань на 100 000 населення і сягає 500 захворювань на 100 000 населення у старших вікових групах та має стійку тенденцію до збільшення [5]. При цьому ТЕЛА як найбільш небезпечне ускладнення ТГВ з летальним наслідком за даними аутопсії виникає у 50 із 100 000 осіб на рік [6, 7]. Інші дослідники повідомляють про летальність при ТГВ у системі нижньої порожнистої вени, ускладненому ТЕЛА, від 5 до 20% [8]. Головним джерелом емболії легеневої артерії є ТГВ нижніх кінцівок, який разом з ТЕЛА розглядають як дві ланки одного й того ж патологічного процесу – венозного тромбоемболізму (ВТЕ), якому притаманні висока захворюваність та смертність [9, 10].

Інше серйозне ускладнення ТГВ – розвиток посттромбофлебійної хвороби (ПТФХ), яка призводить до характерних змін венозної стінки і руйнування клапанного апарату [11], про що свідчать симптоми ХВН. Клінічні прояви ХВН має через кілька років практично половина пацієнтів з тромбозом ілюкавального сегмента [12]. Підвищення венозного тиску в кінцівці під час фізичного навантаження – це основна ланка розвитку ХВН. Анатомічними передумовами венозної гіпертензії є недостатність венозних клапанів і сегментарна обструкція глибоких вен, які призводять до трофічної виразки [13], хоча значення венозної обструкції

у розвитку важких форм ПТФХ дискутується й досі. У пацієнтів, які не отримують відповідної терапії ХВН, часто розвивається венозна виразка нижніх кінцівок (за 2 роки – у 20% пацієнтів), що призводить до погіршення якості життя пацієнтів і відчутних матеріальних витрат на лікування [14].

Ускладненням венозного тромбозу є і рецидив захворювання. Можливий повторний розвиток тромботичних уражень вен як поверхневої, так і глибокої венозної системи. К. Rass і співавтори діагностували ретромбоз у 40% пацієнтів за 10 років спостереження, у 10 – 15% він ускладнився ТЕЛА, причому ТЕЛА згідно з патологоанатомічними дослідженнями не діагностували за життя у 50% пацієнтів [15].

Дискусійним є питання, в якому медичному закладі необхідно лікувати пацієнта з ТГВ, адже в Україні показання до амбулаторного лікування визначені тільки для пацієнтів з тромбозом поверхневих вен, а пацієнтів з ТГВ традиційно лікують у стаціонарі [9]. Водночас є підтвердження можливості лікування хворих з ТГВ неембологенних форм амбулаторно [16, 17]. Саме тому постає необхідність встановлення критеріїв відбору пацієнтів з ТГВ, їх обстеження, схем лікування та визначення ефективності і безпеки останніх поза стаціонаром. Все це свідчить про наявність суперечливих поглядів щодо лікувальної тактики, хірургічної стратегії, передопераційної підготовки і післяопераційного лікування пацієнтів з ТГВ, що зводить проблему в ранг актуальної і зумовлює потребу оперативного її вирішення.

Згідно з дослідженнями V. F. Tapson і співавторів та G. W. Schmid–Schonbein і J. Bergan лікування тромбозу тромболітичними препаратами в експерименті забезпечує ефективний тромболізис, збереження функції ендотелію вен і спроможність венозних клапанів як у період лікування, так і через 4 тижні після введення тромболітичного препарату [18, 19]. Інші дослідники після інфузії активаторів плазміногену спостерігали менше залишкових тромбів і краще збереження цілісності анатомічних структур у венозних судинах, ніж у разі лікування іншими тромболітиками, що порівнянно з

антикоагулянтною терапією (АКТ) [20, 21]. Протягом останніх 10 – 15 років вдосконалені хірургічні методи лікування ТГВ. Впровадження в клінічну практику сучасної методики, а саме венозної тромбектомії, істотно поліпшило безпосередні та віддалені результати лікування пацієнтів з поширеним ТГВ у порівнянні з результатами сорокарічної давності. Сучасний підхід до хірургічного лікування ТГВ передбачає проведення рентгеноконтрастної флебографії або комп'ютерної томографії, потім – катетерної венозної тромбектомії з інтраопераційною ангіоскопією або флебографією. У разі виявлення сегментарного стенозу клубової вени негайно виконують його корекцію: формування тимчасового артеріо–венозного співустя, звільнення вен від тромбів, розташованих нижче паху, застосування інтраопераційного тромболізу, повноцінної АКТ і післяопераційної переміжної пневматичної компресії.

Останнім часом з'явилися повідомлення провідних ангіохірургів про застосування сучасних хірургічних втручань у пацієнтів з ТГВ і післяопераційне спостереження за станом пацієнтів протягом наступних 6 місяців, 5 [22] і 10 років [23]. У пацієнтів, яким виконали венозну тромбектомію, були краща прохідність вен, більш низький венозний тиск, менш виражені набряк і клінічні прояви ПТФХ у порівнянні з пацієнтами, що отримували АКТ. У більшості пацієнтів після венозної тромбектомії зберігалась функція клапанів у стегново–підколінному сегменті на відміну від пацієнтів, яким застосовували тільки АКТ. Було зроблено висновки, що хірургічне видалення тромбу або усунення обструкції в проксимальних сегментах глибоких вен дає змогу зберегти функцію клапанів дистальних сегментів і в такий спосіб запобігти розвитку клапанної неспроможності.

Розуміння механізмів розвитку ТГВ стало підставою для впровадження в клінічну практику мініінвазивного способу лікування цього захворювання за допомогою катетер–керованого тромболізу. Досягнутий при цьому ефект лізису кров'яного згустка обумовлений впливом активного плазміну, що утворюється в результаті активації пов'язаного з фібрином плазміногену. Введення тромболітичного препарату безпосередньо в тромб захищає активатори плазміногену, які циркулюють в крові, від нейтралізуючої дії антиплазміну. Катетер–керований метод введення активаторів плазміногену безпосередньо в тромб сприяє прискоренню літичного процесу і забезпечує успішний результат лікування ТГВ у більшості хворих. У разі застосування прискореного режиму катетер–керованого тромболізу є можливість зменшити загальну дозу і тривалість інфузії активатора плазміногену, а отже, знизити частоту геморагічних ускладнень. Позитивні результати катетер–керованого тромболізу в лікуванні ТГВ підтверджені численними дослідженнями [21, 24]. Розчинення тромбів за допомогою цього методу констатували у 80% пацієнтів, але, на жаль, у 5 – 10% пацієнтів виникала кровотеча переважно в місці пункції і катетеризації вен. Внутрішньочерепні крововиливи спостерігали у 3 пацієнтів.

За даними Національного реєстру гострих венозних тромбозів США [23] ТЕЛА діагностували у 1% пацієнтів. Катетер–керований тромболізис з інфузією всередину тромбу урокінази застосовували у пацієнтів з ТГВ, хронічним порушенням венозного кровотоку і гострим тромбозом, що виник на тлі ПТФХ. Повне розчинення тромбів зареєстровано у 65% пацієнтів із первинним ТГВ клубово–стегново-

го сегмента. Подальше спостереження засвідчило, що протягом 6 місяців прохідність вен була збережена у 65% пацієнтів, протягом 12 місяців – у 60%, через 1 рік у 78% пацієнтів, які були виписані з клініки після повного розчинення тромбів, і лише у 37% пацієнтів, у яких вдалося розчинити менше 50% тромбів. У цілому у 96% пацієнтів, прохідність вен у яких була відновлена за допомогою катетер–керованого тромболізу, вона зберігалась протягом одного року спостереження. У 72% пацієнтів з повним розчиненням тромбів нормальна функція венозних клапанів залишалась протягом 6 міс спостереження, у 62% пацієнтів, у яких вдалося розчинити менше 50% тромбів, зареєстровано неспроможність венозних клапанів. У хворих з позитивним ефектом катетер–керованого тромболізу істотно поліпшилась якість життя в порівнянні з хворими, які отримували тільки АКТ. Пацієнти, у яких катетер–керований тромболізис був неефективний, мали результат лікування такий же, як і хворі, які отримували АКТ.

У даний час при ТГВ застосовують фармакомеханічний тромболізис з використанням різних методик черезшкірної механічної тромбектомії, хоча цей метод лікування призводив до збільшення частоти тромбоемболічних ускладнень до 18% у пацієнтів, яким для розчинення тромбу, що утворився в шунті для гемодіалізу, вводили активатор плазміногену шляхом пульсуючого розпилення розчину, що містив цей препарат (pulse–spray solution). В експериментальних дослідженнях, присвячених порівняльній оцінці механічного, фармакомеханічного та фармакологічного тромболізу, показано, що механічна тромбектомія пульсуючим розпиленням розчину супроводжується утворенням великої кількості великих емболів. У разі додавання в розчин активатора плазміногену утворюються емболи менших розмірів і в меншій кількості, а перебіг самого процесу лізису більш швидкий. Застосування катетер–керованого тромболізу як самостійного методу характеризується більш повільним розчиненням тромбів і формуванням меншої кількості емболів [25].

В останні роки для лікування пацієнтів з гострим клубово–стегновим ТГВ використовують метод черезшкірної механічної тромбектомії як самостійно, так і в поєднанні з тромболітичною терапією. З цієї метою застосовують пристрій Amplatz з елементом, що обертається зі швидкістю від 100 000 до 150 000 обертів за 1 хв і здатний не тільки руйнувати, а й аспірувати утворені частинки тромбів. За допомогою цього пристрою вдається видалити тромби у 75 – 85% і зберегти прохідність венозної судини у 77% пацієнтів з ТГВ без ТЕЛА. Аналіз результатів експериментальних і клінічних досліджень показав, що після своєчасної ліквідації тромбів поліпшується функціонування глибоких вен і підвищується якість життя пацієнтів з гострим венозним тромбозом [26].

Для черезшкірної механічної тромбектомії застосовують пристрій Argow–Tregotola, один з елементів якого обертається зі швидкістю 3000 обертів за 1 хв. В умовах експерименту за допомогою цього пристрою вдавалось зруйнувати і видалити з вен 99% тромботичних мас. У разі використання даного пристрою в поєднанні з тромболітичною терапією, балонною ангіопластикою і стентуванням технічний і клінічний успіх спостерігали у 100% пацієнтів безпосередньо після втручання і у 92% – через 16 місяців.

Є відомості про використання з метою видалення тромбів з глибоких вен пристрою AngioJet, принцип роботи яко-

го полягає у викиданні з катетера струменя рідини зі швидкістю 350 – 450 км/год, у результаті чого навколо верхньої частини катетера утворюється зона негативного тиску до $-101,3$ кПа (-760 мм рт. ст.), що дає можливість зруйнувати і аспірувати понад 50% тромботичних мас у більше ніж половини пацієнтів. За даними окремих дослідників, видалення тромбів з ураженого венозного сегмента за допомогою пристрою AngioJet у 65% пацієнтів було повним, у 35% – частковим [27].

Нещодавно лікарі отримали пристрій Trellis. Це спеціальний катетер, за допомогою якого ізолюють сегмент вени, що містить тромби, між двома оклюзійними балонами. На цій ділянці здійснюють інфузію активатора плазміногену безпосередньо в тромб, після чого катетеру надають спіралевидну форму. Цей елемент пристрою здатний обертатися навколо своєї осі зі швидкістю 1500 обертів за 1 хв. Через 15 – 20 хв після початку обертання тромботичної маси, в якій попередньо був введений активатор плазміногену, руйнуються, утворені частки аспіруються і видаляються з уражених венозних сегментів.

Катетеру Trellis віддають перевагу перед іншими пристроями для черезшкірної механічної тромбектомії з огляду на те, що в ньому, по-перше, максимально використані можливості механічного та фармакологічного впливу на тромби, по-друге, здійснення аспірації інфузату дає можливість застосовувати цей катетер навіть у пацієнтів, яким протипоказаний тромболізіс. Безперечними перевагами пристрою Trellis є можливість швидкого розм'якшення фібринових згустків і аспірації разом з активатором плазміногену розм'якшених тромботичних мас, а також запобігання виникненню ТЕЛА за допомогою оклюзійного проксимального балона.

В останні роки з'явилися повідомлення про використання ультразвукових хвиль під час здійснення катетер-керованого тромболізісу. У дослідженнях *in vitro* показано, що під впливом ультразвукових хвиль збільшується фібринолітична активність тканинного активатора плазміногену [28]. Ультразвук сприяє фрагментації згустка крові, за рахунок чого збільшується поверхня контакту з тромболітичним препаратом і тим самим створюються оптимальні умови для більшого зв'язування активатора тканинного плазміногену з фібрином згустка і прискорення процесу тромболізісу. У клініках США у пацієнтів з ТВГ для прискорення тромболізісу застосовують систему ECOS Lys US, в якій використано вплив ультразвукових хвиль. В даний час тривають експериментальні і клінічні дослідження з оцінки можливостей ультразвукового впливу в підвищенні ефективності катетер-керованого тромболізісу у пацієнтів з ТВГ [21, 29].

Згідно з результатами ряду клінічних досліджень з вивчення катетер-керованого тромболізісу у пацієнтів з ТВГ очевидно, що тромболізіс є більш ефективним і безпечним за рахунок інфузії лізуючого препарату безпосередньо в тромб і додаткового застосування засобів механічного впливу на згусток крові. Оскільки продовжується вдосконалення методу катетер-керованого тромболізісу і розробляються нові фармакологічні препарати для цієї мети [21, 24], є надія на значне скорочення тривалості інфузії тромболітичного препарату та суттєве зниження частоти геморагічних ускладнень.

Подальше розв'язання проблеми оптимізації лікування ТВГ полягало у визначенні можливості амбулаторного ліку-

вання таких пацієнтів. Було з'ясовано, що хворих з ТВГ нижніх кінцівок у нашій країні, як правило, госпіталізують у стаціонар, де їм проводять необхідне інструментальне обстеження, АКТ і, за показаннями, виконують ті чи інші втручання, спрямовані на запобігання ТЕЛА. Насамперед це пов'язано з тим, що лікарі поліклінік розглядають ТВГ будь-якої локалізації як потенційне джерело фатальної ТЕЛА. Іншою причиною госпіталізації у стаціонар таких пацієнтів є те, що досі найбільш часто як антикоагулянт використовують нефракційований гепарин (НФГ), застосування якого потребує ретельного лабораторного контролю, що можливо тільки в умовах стаціонару. Також на таке рішення лікарів донедавна впливав брак у багатьох установах необхідного обладнання для діагностики венозного тромбозу, а отже, не було можливості верифікувати діагноз і проводити динамічне спостереження за хворим. Крім того, фахівцям амбулаторної ланки нерідко бракує практичного досвіду лікування ТВГ.

Тим часом відомо, що судинні і загальнохірургічні відділення переповнені хворими з флеботромбозом, яким проводять тільки консервативне лікування. Багато авторів відзначають, що за умови проведення адекватної АКТ масивна ТЕЛА є рідкісним ускладненням перебігу захворювання. Амбулаторне лікування ТВГ можливо не тільки теоретично, цей напрям в останні роки почали розвивати і пропагувати в країнах Західної Європи та Північної Америки. Підставою для зміни ситуації стала поява в арсеналі лікарських засобів низькомолекулярних гепаринів, створення яких ознаменувало собою якісно новий етап як у профілактиці, так і в лікуванні венозного тромбозу [22, 30]. Підшкірно введені низькомолекулярні гепарини мають високу біодоступність, легко дозуються залежно від маси тіла і не потребують ретельного лабораторного контролю стану гемостазу. Їх поява відкрила перспективу для проведення ефективної АКТ у гострому періоді тромбозу поза стаціонаром.

Поряд з цим в останні десятиліття якісно поліпшилися діагностичні можливості неінвазивних методів дослідження венозного русла. Широке впровадження, в тому числі в поліклінічну практику, високоінформативного ультразвукового ангіосканування, підготовка значного числа кваліфікованих фахівців створили якісно інші передумови для амбулаторного лікування цієї категорії хворих.

Зарубіжні клініцисти лікують ТВГ в амбулаторних умовах у хворих, попередньо відібраних за певними критеріями. На думку фахівців, які вивчали цю проблему, лікування в амбулаторних умовах неможливо, коли є симптоми ТЕЛА, високий ризик геморагічних ускладнень; тромбоз і легенева емболія мають рецидивуючий характер; діагностовані тромбофілічні стани і вагітність [31, 32]. Також значення має територіальна віддаленість пацієнта від медичного центру, де проводиться контроль лікування, зареєстрована алергія до гепарину і непрямих антикоагулянтів. Обов'язковою умовою проведення АКТ в амбулаторних умовах є постійний контроль лікувального процесу кваліфікованим фахівцем, оскільки приблизно у 2 – 5% пацієнтів можливий розвиток ускладнень, що потребують госпіталізації. Ретельний відбір пацієнтів для амбулаторного лікування є запорукою уникнення ускладнень, а зниження вартості лікування сягає 70% в порівнянні із стандартними методами [33]. Без сумніву, економічно ефективно для бюджету охорони здоров'я замінити стаціонарне лікування

ТГВ на амбулаторне, яке у разі дотримання певних правил має ряд незаперечних переваг.

Очевидно, що досі немає єдиної думки щодо діагностики і тактики хірургічного лікування хворих з ТГВ. Не вирішені остаточно питання розробки алгоритму діагностичних і лікувальних заходів у пацієнтів з ТГВ, що визначаються поширеністю тромбозу і розвитком його ускладнень; ультразвукових критеріїв ембологенних тромбів; діагностичного значення комп'ютерної флебографії тощо. Є різні думки щодо доз, тривалості, методів контролю, медикаментозної терапії, але відомо, що після проведення тільки медикаментозної терапії ТГВ у 85 – 90% пацієнтів розвиваються хронічні форми захворювання, а у 20% виникає рецидив [34]. Викликають дискусії види оперативного втручання [35], яке залежить від локалізації і поширеності тромботичного процесу, загального стану пацієнта тощо. Водночас встановлено, що після оперативного лікування у 10 – 80% пацієнтів розвивається ретромбоз [36]. Потрібні уточнення алгоритму оптимальної хірургічної техніки розширеної тромбектомії і вдосконалення заходів консервативної терапії та профілактики тромбозу.

Висновки

Аналіз джерел літератури свідчить про те, що ТГВ є широко розповсюдженим захворюванням у світі, яке супроводжується загрозливими ускладненнями, що призводять до погіршення якості життя і навіть до смерті. Отже, є необхідність якісного та своєчасного лікування ТГВ. У даний час відбувається вдосконалення мініінвазивних рентгеноендоваскулярних і хірургічних методів лікування гострого проксимального тромбозу глибоких вен, з'являються нові тромболітичні препарати, які швидше розчиняють тромби і зумовлюють меншу кількість геморагічних ускладнень. Тому активна тактика лікування пацієнтів з венозним тромбозом зазначеної локалізації стає пріоритетною і, можливо, в найближчому майбутньому складе конкуренцію стандартній консервативній терапії. Разом з тим не визначені чіткі діагностичні критерії ТГВ, немає одностайної думки дослідників щодо можливості зміни режимів введення тромболітичних препаратів, щодо критеріїв оцінки ефективності регіонарної тромболітичної терапії, програми подальшої антикоагулянтної і дезагрегантної терапії. Не вирішені деякі питання застосування ендovasкулярної катетерної тромбектомії і механічної тромбектомії при ТГВ у поєднанні з балонною ангіопластикою і стентуванням тазових вен. Викликають дискусії показання до хірургічного лікування ТГВ. Тривають дослідження, спрямовані на підвищення якості технології застосування протиемболічних фільтрів для профілактики ТЕЛА у хворих з ембологенним ТГВ. Не припиняється пошуки подальшого вдосконалення хірургічної тактики. Все це свідчить про те, що можливості поліпшення діагностики та лікування ТГВ на сучасному етапі розвитку медичної науки і практики ще не вичерпані. Вивчення цих питань є метою наших подальших досліджень.

References

1. Di Nisio M, Wichers IM, Middeldorp S. Treatment for superficial thrombophlebitis of the leg. *Cochrane Database Sys Rev.* 2012 Mar;14(3):CD004982. doi: 10.1002/14651858.CD004982.pub4.
2. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008 Jun;133(6 Suppl):381–453. doi: 10.1378/chest.08–0656.

3. Prandoni P, Kahn SR. Post-thrombotic syndrome: prevalence, prognostication and need for progress. *Br J Haematol.* 2009 May;145(3):286–95. doi: 10.1111/j.1365–2141.2009.07601.x. Epub 2009 Feb 13.
4. Glociczki P. The care of patients with varicose veins and associated chronic venous diseases: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. *J Vasc Surg.* 2011 May;53(Suppl 5):2–48. doi: 10.1016/j.jvs.2011.01.079.
5. Meissner MH, Wakefield TW, Ascher E, Caprini JA, Comerota AJ, Eklof B, et al. Acute venous disease: Venous thrombosis and venous trauma. *J Vasc Surg.* 2007 Dec;46 Suppl: 25–53. doi: 10.1016/j.jvs.2007.08.037.
6. Eichinger S, Heinze G, Jandek LM, Kyrle PA. Risk assessment of recurrence in patients with unprovoked deep vein thrombosis or pulmonary embolism: the Vienna prediction model. *Circulation.* 2010 Apr 13;121(14):1630–6. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.925214. Epub 2010 Mar 29.
7. Florea I, Florea, Loredana ES, Tolea I. Chronic Venous Insufficiency Clinical–Evolutional Aspects/ Current Health Sci J. 2011;37(1):21–5.
8. Segal JB, Streiff MB, Hofmann LV, Thornton K, Bass EB. Management of venous thromboembolism: a systematic review for a practice guideline. *Ann Intern Med.* 2007 Feb 6;146(3):211–22. Epub 2007 Jan 29. PMID: 17261856.
9. Nikonenko OS, Boiko VV, Skupyi OM, et al. Venznyy tromboembolizm. Diahnostyka, likuvannia, profilaktyka. Mizhdystyplinarni klinichni rekomendatsii. Kyiv; 2011. 63 s. [In Ukrainian].
10. Keenan CR, Murin SR, White H. High risk for venous thromboembolism in diabetics with hyperosmolar state: comparison with other acute medical illnesses. *J Thromb Haemost.* 2007;5(6):1185–90. doi: 10.1111/j.1538–7836.2007.02553.x. PMID: 17403099.
11. Tick LW, Kramer MH, Rosendaal FR, Faber WR, Doggen CJ. Risk factors for post-thrombotic syndrome in patients with a first deep venous thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2008 Dec;6(12):2075–81. doi: 10.1111/j.1538–7836.2008.03180.x. Epub 2008 Oct 4.
12. Usenko OY, Nikulnikov PI, Chernukha LM, et al. Khronichni zakhvoriuvannia ven nyzhnikh kintsivok i taza: diahnostyka, terapiia, likarsko-trudova ekspertyza, profilaktyka uskladnen. Kliniko–praktychni rekomendatsii. Kyiv; 2014. 120 s. [In Ukrainian].
13. Ivashkevich VM. Rannyya diaagnostika, profilaktika i lechenie hronicheskoy vnoznoy nedostatocnosti nizhnikh konechnostej. *Medicinskie novosti.* 2015;(2):56–9. [In Russian].
14. Decousus H, Prandoni P, Mismetti P, Bauersachs RM, Boda Z, Brenner B, et al. Fondaparinux for the treatment of superficial-vein thrombosis in the legs. *N Engl J Med.* 2010 Sep 23;363(13):1222–32. doi: 10.1056/NEJMoa0912072.
15. Rass K, Frings N, Glowacki P, Hamsch C, Gräber S, Vogt T, et al. Comparable effectiveness of endovenous laser ablation and high ligation with stripping of the great saphenous vein: two-year results of a randomized clinical trial (RELACS study). *Arch Dermatol.* 2012 Jan;148(1):49–58. doi: 10.1001/archdermatol.2011.272. Epub 2011 Sep 19.
16. Kalodiki E, Fareed J, Tapson VF, Hoppensteadt DA, Sussman I, Carter CA, et al. A consensus conference on complex biologics and low molecular weight heparins. *Int. Angiol.* 2010;29(2):193–6. PMID: 20351676.
17. Monreal M, Trujillo-Santos J. Screening for occult cancer in patient with acute venous thromboembolism. *Curr Opin Pulm. Med.* 2007;13(5):368–71. doi: 10.1097/MCP.0b013e3282058b6f. PMID: 17940478.
18. Tapson VF, Decousus H, Pini M, Chong BH, Froehlich JB, Monreal M, et al. Venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill hospitalized medical patients: findings from the International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism. *Chest.* 2007 Sep;132(3):936–45. PMID: 17573514. doi: 10.1378/chest.06–2993. pub 2007 Jun 15.
19. Schmid-Schonbein GW, Bergan J. An animal model of venous extremity venous pathology analysed using magnetic resonance venography and duplex ultrasound. *Phlebology.* 2012;27(1):163–70.
20. Dentali F, Douketis JD, Gianni M, Lim W, Crowther MA. Meta-analysis: anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical patients. *Ann Intern Med.* 2007 Feb 20;146(4):278–88. PMID: 17310052.
21. Hirsh J, Guyatt G, Albers GW, Harrington R, Schünemann HJ. Executive summary: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008 Jun;133(6 Suppl):71–109. doi: 10.1378/chest.08–0693.
22. Stuard S, Cesarone MR, Belcaro G, Dugall M, Ledda A, Cacchio M, et al. Five-year treatment of chronic venous insufficiency with O-(β-hydroxyethyl)-rutosides: Safety aspects. *Int J Angiol.* 2008 Autumn;17(3):143–8. PMID: 22477419.

23. Hach–Wunderle V, Düx M, Hoffmann A, Präve F, Zegelman M, Hach W. Dr. The Treatment of Deep Vein Thrombosis in the Pelvis and Leg. *Dtsch Arztebl Int.* 2008 Jan;105(1–2): 25–34. Published online 2008 Jan 7. doi: 10.3238/arztebl.2008.0025. PMID: 19578455.
24. Prasol VA. Kateter–upravljajemyj trombolizis i hirurgicheskie metody v lechenii ostrogo iliofemoralnogo flebotromboza. *Mezhdunarodnyj medicinskij zhurnal.* 2011;(2):35–9. [In Russian].
25. Perrin M, Ramelet AA. Pharmacological treatment of primary chronic venous disease: rationale, results and unanswered questions. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2011 Jan;41(1):117–25. doi: 10.1016/j.ejvs.2010.09.025. Epub 2010 Dec 3.
26. Vuylsteke ME, Martinelli Th, Van Dorpe J, Roelens J, Mordon S, Fourneau I. Endovenous Laser Ablation: The Role of Intraluminal Blood. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2011 July; 42(1):120–6. doi: https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2011.03.017.
27. van Rij AM, Jones GT, Hill BG, Amer M, Thomson IA, Pettigrew RA, et al. Mechanical inhibition of angiogenesis at the saphenofemoral junction in the surgical treatment of varicose veins: early results of a blinded randomized controlled trial. *Circulation.* 2008 Jul 1;118(1):66–74. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.726869. Epub 2008 Jun 16.
28. Arnoldussen CW, de Graaf R, Wittens CH, de Haan MW. Value of magnetic resonance venography and computed tomographic venography in lower extremity chronic venous disease. *Phlebology.* 2013 Mar;28 Suppl 1:169–75. doi: 10.1177/0268355513477785. PMID: 23482555.
29. Gradman WS. Endovenous saphenous vein ablation in patients with acute isolated superficial–vein thrombosis. *Phlebology.* 2015 Apr;30(3):204–9. doi: 10.1177/0268355513514047. Epub 2013 Dec 4.
30. Fotiadis E, Kenanidis E, Samoladas E, Chytas A, Lyrtzis C, Koimtzis M, et al. Are venotonic drugs effective for decreasing acute posttraumatic oedema following ankle sprain? A prospective randomized clinical trial. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2011 Mar;131(3):389–92. doi: 10.1007/s00402–011–1266–9. Epub 2011 Jan 28.
31. Amin AN, Stenkowski S, Lin J, Yang G. Preventing venous thromboembolism in US hospitals: Are surgical patients receiving appropriate prophylaxis? *Thromb Haemost.* 2008 Apr;99(4):796–7. doi: 10.1160/TH07–11–0708.
32. Lenković M, Cabrijan L, Gruber F, Batinac T, Manestar–Blazić T, Stanić Zgombić Z, et al. Effect of progesterone and pregnancy on the development of varicose veins. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2009;17(4):263–7. PMID: 20021978
33. Bergan JJ, Pascarella L, Schmid–Schoenbein GW. Pathogenesis of primary chronic venous disease: Insights from animal models of venous hypertension. *J Vasc Surg.* 2008 Jan;47(1):183–92. doi: 10.1016/j.jvs.2007.09.028.
34. Darwood RJ, Gough MJ. Endovenous laser treatment for uncomplicated varicose veins. *Phlebology.* 2009;24 Suppl 1:50–61. doi: 10.1258/phleb.2009.09s006.
35. Christenson JT. Popliteal venous aneurysm: A report on three cases presenting with chronic venous insufficiency without embolic events. *Phlebology.* 2007;22(2):56–9doi: 10.1258/026835507780346204. PMID: 18268850.
36. Czihal M, Paul S, Rademacher A, Bernau C, Hoffmann U. Lack of association between venous hemodynamics, venous morphology and the post-thrombotic syndrome after upper extremity deep venous thrombosis. *Phlebology.* 2015 Mar;30(2):105–12. doi: 10.1177/0268355513517226. Epub 2013 Dec 10.