

Отеки при хронической венозной недостаточности нижних конечностей: клинические проявления, медикаментозное и хирургическое лечение

Г.Н. Гороховская, В.Л. Юн

Кафедра госпитальной терапии №1 Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова Минздрава РФ; Городская клиническая больница № 40, г. Москва

Опубликовано в журнале: «Терапевтический архив» том 85, № 4, стр.93–96, 2013

В обзоре приводятся данные о причинах и патогенезе развития отеков нижних конечностей (НК), уделяется особое внимание отекам, возникающим при хронической недостаточности вен НК. Обсуждаются возможности неинвазивного и хирургического лечения отеков НК при венозной недостаточности. Особое внимание уделяется возможностям флеботонической терапии.

Ключевые слова: хроническая венозная недостаточность нижних конечностей, клинические признаки, медикаментозное лечение, флеботоники, хирургическое лечение.

Пациенты с отеками нижних конечностей (НК) встречаются в практике врачей различных специальностей. Нередко появление отеков служит признаком развития у больного патологии венозной системы, в частности, острого венозного тромбоза или тяжелого хронического поражения венозного русла, которые потенциально могут привести к инвалидизации или даже смерти пациента. Между тем причины развития отеков НК многообразны, иногда встречается их сочетание, а неверная оценка клинической ситуации может повлечь за собой серьезные ошибки в стратегии лечения больного. Развитие отеков НК может быть как следствием заболеваний сосудистого русла или самого опорно-двигательного аппарата НК, так и проявлением некоторых внутренних болезней органов и даже иногда сочетанием этих заболеваний.

Причинами появления отеков НК могут быть следующие:

- 1) острые нарушения венозного кровообращения (тромбоз глубоких вен – ТГВ);
- 2) хроническая венозная недостаточность (ХВН);
- 3) лимфостаз (лимфедема);
- 4) недостаточность кровообращения (ишемическая болезнь сердца, пороки сердца, миокардиты, кардиомиопатии, хроническое легочное сердце);
- 5) патология почек (острый и хронический гломерулонефриты, диабетический гломерулосклероз, системная красная волчанка, нефропатия беременных);
- 6) патология печени (цирроз, рак);
- 7) остеоарткулярная патология (деформирующий остеоартроз, реактивные полиартриты);
- 8) идиопатические ортостатические нарушения оттока крови от НК.

Отек НК обуславливается нарушениями венозного и лимфатического оттока на макрогемодинамическом уровне, которые приводят к дезорганизации регионарной системы микроциркуляции [1]. ХВН НК может сочетаться с сердечной недостаточностью (СН) и/или остеоартритом, заболеваниями почек, печени и другими болезнями. В связи с этим во избежание диагностических и тактических ошибок необходимо помнить, что интенсивность хронического венозного отека НК всегда соответствует выраженности патоморфологических изменений в локальной венозной сис-

теме. Игнорирование этого факта приводит к тактической ошибке, когда пациенту с начальными изменениями венозной системы (множественные телеангиэктазии, ретикулярный варикоз, варикозное расширение притоков подкожных вен, небольшой по протяженности и объему рефлюкс крови и т.п.) и отеком конечностей, обусловленным другой патологией, безальтернативно рекомендуют хирургическое вмешательство [2].

Определение вида отека важно для диагностического поиска причин его развития. Необходимо обращать внимание на факторы, которые помогут дифференцировать вид отека.

Факторами, способствующими развитию отеков, являются следующие:

- повышение гидростатического давления в капиллярах;
- снижение онкотического давления плазмы крови;
- повышение онкотического давления интерстициальной жидкости;
- снижение тканевого механического давления;
- повышение проницаемости капилляров;
- нарушение оттока лимфы.

Различают отек местный (локализованный), связанный с задержкой жидкости в ограниченном участке тканей тела или органа, и общий (генерализованный) – проявление водного дисбаланса организма в целом. К генерализованным отекам относят отеки при хронической СН, циррозах печени, нефротические и нефритические, водянку беременных, кахексические и идиопатические, а также возникшие в результате хронических потерь организмом калия при злоупотреблении приемом слабительных средств.

Локализованный отек развивается в отсутствие общих нарушений водно-электролитного обмена и связан с наличием местных расстройств вено- и лимфодинамики, капиллярной проницаемости и метаболизма.

В силу ряда анатомических и гемодинамических причин, среди которых наибольшее значение имеет высокое гидростатическое давление, чаще всего встречается отек НК, который хотя сам по себе и не является конкретной нозологической формой, но, как правило, отражает наличие локального патологического процесса в организме.

В большинстве случаев отек НК развивается на фоне ХВН и является основным признаком ее 3-го клинического класса по международной классификации СЕАР [3–6]. Признаки ХВН НК, по данным зарубежной и отечественной литературы, имеются у 15–40% населения европейских стран [7, 8]. При этом в 5–8% случаев наблюдаются постоянные, не имеющие выраженной суточной динамики, отеки [9].

Хронический отек при ХВН НК развивается на фоне длительного повышения внутривенозного давления, следствием чего является нарушение нормальной проницаемости венозной стенки и увеличение транскапиллярной фильтрации с проникновением в интерстициальную ткань крупномолекулярных белков – фибриногена, фрагментов гемоглобина, обломков форменных элементов крови, которые обла-

дают высокой способностью фиксировать на себе воду. В начальных стадиях развития венозных отеков избыток интерстициальной жидкости выводится посредством активизации лимфатического дренажа. Клинически этому периоду соответствуют преходящие (появляющиеся вечером и полностью проходящие утром) отеки голени и стопы. Сохраняющееся повышенное гидростатическое давление в венозной системе НК значительно усугубляет микроциркуляторные нарушения, способствуя еще большему нарастанию объема насыщенной фибриногеном интерстициальной жидкости, что быстро приводит к декомпенсации лимфатических дренажных механизмов – клинически этот этап проявляется нарастанием отека, который утрачивает суточную динамику. Дальнейшее сохранение отека приводит к полимеризации фибриногена, находящегося в паравазальном интерстициальном пространстве, в фибрин, вызывая фиброз и асептическое воспаление – клинически проявляющееся индуративным целлюлитом, снижением (исчезновением) эластичности кожи, присоединением инфекции, которая усугубляет отечный синдром за счет бактериального целлюлита и лимфангоита, приводящих к окклюзии лимфатических коллекторов. В результате влияния указанных процессов развивается флеболимфедема [10].

Особенности проявления отека НК

Отек может быть как на одной (монологатеральный), так и на обеих НК (билатеральный). Монологатеральный отек встречается при остром ТГВ, ХВН НК, остром остеоартрите, лимфедеме. Билатеральный отек бывает при хронической СН, при заболеваниях почек и печени, при диспротеинемии и как следствие применения некоторых лекарственных препаратов (гормонов, антагонистов кальция и др.).

При ХВН НК общее состояние может быть не нарушено. Больные жалуются на резкое утолщение и деформацию в дистальных отделах конечности голени, чувство тяжести в ней (особенно при физической нагрузке), онемение, иногда на стреляющую боль, общую утомляемость. Могут быть жалобы на резко повышенную потливость пораженной конечности, изменение окраски кожи, периодически возникающее обострение воспалительного процесса, «мокнутия» поверхности кожи, экзему и язвы.

При ХВН НК первым поводом для обращения к врачу нередко является косметический дефект ног. Интенсивность боли не всегда соответствует степени расширения поверхностных вен. Боль появляется в случае, если из-за недостаточности клапанов в прободающих венах кровь начинает перетекать из глубоких вен в поверхностные. Давление в венах ног повышается, боль постепенно нарастает (особенно в положении стоя), возникают отеки стоп, трофические нарушения – сухость и гиперпигментация кожи, выпадение волос, ночью появляются мышечные спазмы.

Диагностика ХВН НК основывается на данных клинической картины и результатах специального инструментально обследования (в зависимости от клинической ситуации используют один метод или комплекс методов: ультрасонографию, плетизмографию, радионуклидную флебографию, рентгеноконтрастную флебографию, компьютерную томографию с контрастированием вен) [9], позволяющих подтвердить или исключить локальный сосудистый генез отека. Во избежание диагностических и тактических ошибок, особенно у больных пожилого возраста, у которых нередко может быть несколько заболеваний, вызывающих отеки (ХВН НК и остеоартрит или ХВН НК и ХСН и др.), необходимо помнить о наличии возможной полиморбидности.

Важным аспектом в определении этиологии отека, соответственно и лечения, является проведение дифференциальной диагностики. Так, при дифференцировании причин от-

еков НК, обусловленных ХВН, с отеками, обусловленными ХСН, следует измерять венозное давление в локтевой вене. Отек НК при поражении вен мягкой или умеренной плотности, отечная кожа теплая. При лимфостазе нередко возникают необратимые подкожные уплотнения [11].

Для нефротического отека характерно постепенное развитие. Отеки локализуются (помимо НК) на лице, особенно в области век (отечность лица более выражена по утрам), пояснице, половых органах, передней брюшной стенке. Отеки довольно быстро смещаются при перемене положения тела. Отечная кожа суховатая, мягкая, бледная, иногда блестящая. Лабораторные анализы характеризуются низким содержанием белка в сыворотке крови, протеинурией, повышением уровня липидов в крови.

Отеки при циррозе печени обычно возникают в поздней стадии заболевания. Проявляются преимущественно асцитом, который бывает более выражен, чем отеки на НК. Иногда выявляется гидроторакс (обычно правосторонний). Отечная кожа НК плотноватая, теплая.

Кахектический отек возникает при общем голодании или резком недостатке в пище белка, а также при заболеваниях, сопровождающихся потерей белка через кишечник (экссудативные формы гастроэнтерита, язвенный колит, лимфангиоэктазии при опухолях кишечника).

При тяжелых авитаминозах, алкоголизме отеки обычно небольшие, локализуются на голенях и стопах, часто сопровождаются одутловатостью лица. Отек всего тела очень подвижен. Отечная кожа тестоватой консистенции, сухая. Характерны общее истощение, гипогликемия, гипохолестеринемия, резкая гипопротейнемия, гипоальбуминемия.

При сердечно-сосудистых заболеваниях с развитием ХСН отек нарастает постепенно. Одновременно с наличием отека отмечаются набухание шейных вен и застойное увеличение печени, что служит признаками правожелудочковой недостаточности. Отечная кожа при сердечных отеках довольно эластична, а при дистальном отеке – уплотненная, может быть отрубшевой, обычно холодная, цианотичная. При СН отеки локализуются симметрично, преимущественно на лодыжках, голенях у ходячих больных, в тканях поясничной области и спине – у лежачих. Нередко встречается массивный асцит.

Лечение

Отек НК обуславливается ХВН, является абсолютным показанием к проведению избирательного комплексного консервативного лечения, включающего лечебно-охранительный режим, компрессию, прием флеботропных препаратов, физиотерапию и разгрузочную гимнастику [2]. Попытка хирургического вмешательства на высоте развития венозного отека является грубой ошибкой, чреватой развитием осложнений в ближайший период (лимфорез, некроз кожи) и отдаленный (липодерматодистрофия, целлюлит, лимфостаз) период [12].

1. Лечебно-охранительный режим включает ограничение длительных статических нагрузок и подъема тяжестей, исключение риска травмы ног и перегревания организма. В некоторых случаях целесообразна «госпитализация» таких пациентов на дому. При этом им рекомендуют преимущественно находиться в горизонтальном положении с поднятым под углом 15–20° ножным концом кровати [13].

2. Компрессию пораженной конечности осуществляют с помощью бинтов ограниченной растяжимости или медицинского трикотажа II–III компрессионных классов, выбранного индивидуально. Хороший и быстрый противоотечный эффект обеспечивает аппаратная пневмокомпрессия (по 15–20 процедур продолжительностью 45–60 мин и с давлением 80–100 мм рт.ст.) с обязательным последующим наложением компрессионного биндажа [13].

3. Флебопротекторы являются основой медикаментозной терапии отечного состояния при поражениях вен независимо от его происхождения (варикозная болезнь, последствия ТГВ, врожденные аномалии, флебопатии и др.). Очень важно, что при этом терапевтический эффект имеет системный характер и затрагивает венозную систему как НК, так и других анатомических областей (верхние конечности, забрюшинное пространство, малый таз и др.). Благодаря этому некоторые флебопротекторы с успехом применяют не только во флебологической практике, но и в других разделах медицины: проктологии (профилактика и лечение осложнений хронического геморроя), офтальмологии (реабилитация больных, перенесших тромбоз центральной вены сетчатки), гинекологии (лечение дисфункциональных маточных кровотечений, предменструального синдрома и др.), а в последнее время – и в неврологии (лечение церебральных венозных нарушений).

В некоторых случаях противоотечное действие флебопротекторов можно потенцировать, при необходимости, полиферментными препаратами и диуретиками. Последние следует применять с большой осторожностью, так как на фоне форсированной и длительной мочегонной терапии у больных с ХВН возможно увеличение вязкости крови и гемокоагуляции, что, с одной стороны, ухудшает микроциркуляцию, а с другой – может спровоцировать острый венозный тромбоз [14].

Основными показаниями к применению флебопротекторов являются следующие:

1) специфические синдромы и симптомы, связанные с ХВН НК (отек, чувство тяжести в икроножных мышцах, боль по ходу варикозных вен и др.);

2) неспецифические симптомы, связанные с ХВН НК (парестезии, ночные судороги, снижение толерантности к статическим нагрузкам и др.).

3) профилактика отека НК во время длительных статических нагрузок (переезды, перелеты) и при предменструальном синдроме.

При выборе флеботропных препаратов важно помнить, что они имеют различную фармакологическую активность и клиническую эффективность в отношении венозного тонуса, воздействия на лимфоотток, а также обладают различной биодоступностью [15].

Многие флеботропные препараты плохо растворяются в воде и соответственно недостаточно всасываются в желудочно-кишечном тракте. При правильном выборе препарата терапевтический эффект в зависимости от исходной тяжести ХВН наступает в течение 3–4 нед регулярного приема. Если лечебный эффект недостаточен, необходимо увеличение дозировки или, что предпочтительнее, смена препарата.

Флебопротекторы повышают венозный тонус, снижают проницаемость сосудистой стенки, улучшают лимфатический отток, оказывают противовоспалительное действие.

В России зарегистрировано более 20 различных венотонизирующих препаратов. При ХВН НК частота их применения определяется многими факторами: тяжестью ХВН, наличием отека, боли, трофических нарушений; переносимостью сопутствующего лечения и др.

В зарубежной практике широко применяется диосмин при лечении ХВН НК [16–19], посттромботического синдрома разной локации [20] и ряда других заболеваний. В Россию диосмин под торговым названием «Флебодиа 600» поставляет французская фармакологическая компания «Лаборатория Иннотек Интернациональ». Этот препарат относится к группе ангиопротекторных средств. Он оказывает флеботонизирующее действие: уменьшает растяжимость вен, повышает их тонус (зависимый от дозы эффект), уменьшает венозную застой, улучшает лимфатический дренаж (повы-

шает тонус и частоту сокращения лимфатических капилляров, увеличивает их функциональную плотность, снижает лимфатическое давление) [21], улучшает микроциркуляцию [22], повышает резистентность капилляров (зависимый от дозы эффект), уменьшает их проницаемость, уменьшает адгезию лейкоцитов к венозной стенке и их миграцию в паравенозные ткани, улучшает диффузию кислорода и перфузию тканей кожи, оказывает противовоспалительное действие, блокирует выработку свободных радикалов, синтез простагландинов и тромбосана.

Флебодиа 600 в виде высокоочищенного диосмина быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта и обнаруживается в плазме крови через 2 ч после приема, достигая максимальной концентрации через 5 ч после приема. Диосмин равномерно распределяется и накапливается во всех слоях стенки полых вен и подкожных вен НК, в меньшей степени – в почках, печени и легких и других тканях. Избирательное накопление диосмина и/или его метаболитов в венозных сосудах достигает максимума к 9-у часу после приема и сохраняется до 96 ч.

Основные показания к применению препарата включают варикозное расширение вен НК, хроническую лимфовенозную недостаточность НК; геморрой, нарушения микроциркуляции. Недавно за рубежом и в России Флебодиа 600 стали успешно применять в акушерско-гинекологической практике [23–25] и перинатальной медицине [26].

При варикозном расширении вен НК и в начальной стадии хронической лимфовенозной недостаточности (тяжесть в ногах) препарат назначают по 1 таблетке в сутки утром до завтрака в течение 2 мес. При тяжелых формах хронической лимфовенозной недостаточности (отеки, боль, судороги и т.д.) лечение продолжают в течение 3–4 мес, при наличии трофических изменений и язв терапию необходимо продлить до 6 мес (и более) с повторными курсами через 2–3 мес.

Под действием этого препарата и норадреналина растяжимость варикозных вен приближается к норме. Помимо флеботонизирующего эффекта Флебодиа 600 оказывает выраженное положительное действие на лимфатический дренаж. Повышая частоту перистальтики лимфатических сосудов и увеличивая онкотическое давление, он приводит к существенному увеличению оттока лимфы из пораженной конечности [21]. Не менее важным эффектом, реализуемым при использовании препарата, является предотвращение миграции, адгезии и активации лейкоцитов – важного звена патогенеза трофических расстройств при ХВН [27].

Флебодиа 600 снижает интенсивность оксидантного стресса при экспериментальном сахарном диабете [28], а у больных сахарным диабетом при наличии синдрома диабетической стопы диосмин улучшает микроциркуляцию и способствует быстрому заживлению ран и язв [29]. Препарат с успехом применяют и при лечении церебральных венозных нарушений [30].

Показания к хирургическому вмешательству и способ хирургической операции у больных с хроническим венозным отеком определяются нозологической формой и стадией заболевания. При посттромбофлебитической болезни необходимость в хирургическом вмешательстве возникает в случаях неэффективности консервативной терапии, проявляющейся нарастанием отека или появлением трофических нарушений кожи. Операциями выбора в такой ситуации являются избирательное удаление гемодинамически значимых варикозных вен, эндоскопическая субфасциальная диссекция недостаточных вен – перфорантов, дополненная при необходимости фасциотомией. В редких случаях прибегают к шунтирующим и восстанавливающим клапанный аппарат глубоких вен вмешательствам. При этом необходимо четко

представлять, что любые хирургические операции при посттромбофлебитической болезни являются паллиативными, и при дальнейшем ведении таких пациентов в обязательном порядке требуется применение компрессионной терапии и флебопротекторов.

Что касается отеков при варикозной болезни вен НК, то, казалось бы, здесь ничто не препятствует хирургическому вмешательству. Между тем доказано, что традиционная флебэктомия, выполненная на высоте отека, в 20–25% случаев осложняется лимфореей, некрозами кожи и сопровождается повышенным риском развития послеоперационного лимфостаза. Вот почему таких пациентов следует оперировать после предварительного 2–3-месячного курса интенсивного консервативного лечения, включающего компрессионную терапию, пневмокомпрессию, прием флебопротекторов, использование мазей, кремов и лосьонов с целью восстановления функции и тонуса кожи [1, 2, 9].

После уменьшения и стабилизации отека, о чем свидетельствует объективное сокращение объема конечности с прекращением его суточных колебаний, планируют хирургическое вмешательство. Здесь в полной мере должен быть реализован принцип минимальной инвазивности. Предпочтение следует отдавать щадящим методам устранения магистрального варикоза, исключающим риск повреждения паравазальной клетчатки и лимфатических коллекторов. Это различные эндовазальные методы облитерации подкожных вен (склерозирование, лазерная, радио- или электрокоагуляция), а также щадящие методы флебэктомии (инвагинационная и криофлебэктомия, PIN-стриппинг и др.). Функционально недостаточные перфорантные вены, роль которых в формировании отека НК доказана, пересекают с использованием эндовидеохирургической техники. При этом не следует расширять объем хирургического вмешательства, руководствуясь соображениями радикальности и косметики. Напротив, варикозные притоки, особенно те, которые находятся в зоне отека, удалять не следует. Лишь спустя 6 мес и более после

хирургической операции, после уменьшения или полного исчезновения отека резидуальные варикозные вены удаляют с помощью компрессионной склеротерапии, микрофлебэктомии или лазерной коагуляции [2].

У больных с хроническими венозными отеками большое значение имеет активная послеоперационная реабилитация с последующим длительным диспансерным наблюдением и лечением. Обязательными компонентами этой программы являются эластическая компрессия и прием флебопротекторов (в течение 2–3 мес после операции и в дальнейшем по необходимости) [2].

В заключение следует отметить, что в настоящее время мощным средством профилактики и лечения отеков при ХВН НК являются современные флебопротекторы. Высокой эффективностью обладает Флебодиа 600, оказывая системное воздействие на все звенья болезни: повышает тонус вен, восстанавливает упругость капилляров, улучшает микроциркуляцию в тканях и лимфатический отток, обладает противоотечным и противовоспалительным свойством. Уникальная технология производства (возможность производить высокоочищенный диосмин) и оптимальная дозировка (600 мг) в одной таблетке позволяет снизить риск побочных эффектов и удобна (1 раз в сутки) для приема пациентами.

Необходимо помнить, что в случаях неэффективности консервативной терапии, проявляющейся нарастанием отека или появления трофических изменений кожи, возможно применение хирургического лечения. Однако попытка хирургического вмешательства на высоте хронического венозного отека является грубой тактической ошибкой, чреватой развитием в ближайший (лимфорей, некроз кожи) и отдаленный послеоперационные периоды. Любые хирургические операции при посттромбофлебитической болезни являются паллиативными, и дальнейшее ведение таких пациентов в обязательном порядке требует проведения компрессионной терапии, применения флебопротекторов и реабилитационной терапии.

Набряки при хронічній венозній недостатності нижніх кінцівок: клінічні прояви, медикаментозне і хірургічне лікування

Г.М. Гороховська, В.Л. Юн

В огляді наводяться дані про причини і патогенез розвитку набряків нижніх кінцівок (НК), приділяється особлива увага набрякам, що виникають при хронічній недостатності вен НК. Обговорюються можливості неінвазивного і хірургічного лікування набряків НК при венозній недостатності. Особливу увагу приділяють можливостям флеботонічної терапії.

Ключові слова: хронічна венозна недостатність нижніх кінцівок, клінічні ознаки, медикаментозне лікування, флеботоніки, хірургічне лікування.

Edemas in chronic lower extremity venous insufficiency: clinical manifestations, medical and surgical treatments

G.N. Gorokhovskaya, V.L. Yun

The review presents data on the causes and pathogenesis of lower extremity (LE) edemas with special emphasis on the edemas occurring in chronic LE venous insufficiency. It discusses the possibilities of noninvasive and surgical treatments for LE edemas in venous insufficiency. Particular attention is given to the possibilities of phlebotonic therapy.

Key words: chronic lower extremity venous insufficiency, clinical signs, medical treatment, phlebotonics, surgical treatment.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Кириєнко А.И., Григорян Р.А., Золотухин И.А. Современные принципы лечения хронической венозной недостаточности. Consilium medicum 2003; 5 (6): 18–25.
- Богачев В.Ю. Особенности лечения хронических венозных отеков. Хирургия (приложение) 2005; 2: 52–55.
- Покровский А.В., Сапелкин С.В. Классификация CEAP и ее значимость для отечественной флебологии. Ангиол и сосудистая хир. 2006; 1: 64–68.
- Золотухин И.А. Классификация хронических заболеваний вен CEAP: инструкция по применению. Приложение к журналу Consilium Medicum. Хирургия 2009; 1: 64–68.
- Сушков С.А. Некоторые вопросы применения классификаций хронической венозной недостаточности нижних конечностей. Новости хир. 2006; 3: 2–10.
- Labropoulos N. Гемодинамические изменения и классификация CEAP. Флебологическая 2004; 23: 2–6.
- Баешко А.А. Хроническая венозная

- недостаточность нижних конечностей. Лечебное дело 2008; 1: 53–62.
- Jawien A. The influence of environmental factors in chronic venous insufficiency. Angiology 2003; 54 (suppl. 1): 19–31.
- Богачев В.Ю. Начальные формы хронической венозной недостаточности нижних конечностей: эпидемиология, патогенез, диагностика, лечение и профилактика. Флебологическая 2004; 21: 10–15.
- Богачев В.Ю. Консервативное лечение хронической венозной недостаточности нижних конечностей с точки зрения доказательной медицины. Consilium Medicum 2005; 7 (5): 415–418.
- Золотухин И.А. Дифференциальная диагностика отеков нижних конечностей. Consilium Medicum 2004; 6 (5): 11–14.
- Кириєнко А.И., Матюшенко А.А., Андрияшкин В.В. Острый венозный тромбоз: базовые принципы терапии. Consilium Medicum 2001; 3 (7): 5–7.
- Баркаган З.С. Черки антитромботической фармакопрофилактики и терапии. Ньюдиамед 2000; 148: 2.

14. Nicolaides A.N. Investigation of chronic venous insufficiency a consensus statement. *Circulation* 2000; 102: 126.
15. Van der Stancht J. Флебология на заре XXI века. *Флебология* 1996; 1: 2–4.
16. Marinovic K.S., Lupi D. Pharmacological treatment in patients with chronic venous disease. *Acta Dermatovenerol Croat* 2012; 20 (3): 197–200.
17. Feruzi O., Miri R., Tavakkoli M., Saso L. Antioxidant therapy: current status and future prospects. *Curr Med Chem* 2011; 18 (25): 3871–3888.
18. Fotiadis E., Kenanidis E., Samoladas E. et al. Are venotonic drugs effective for decreasing acute posttraumatic oedema following ankle sprain? A prospective randomized clinical trial. *Arch Orthop Trauma Surg* 2011; 131 (3): 389–392.
19. Perrin M., Ramelet A.A. Pharmacological treatment of primary chronic venous disease: rationale, results and unanswered questions. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011; 41 (1): 117–125.
20. Cohen J.M., Akl E.A., Kahn S.R. Pharmacologic and compression therapies for postthrombotic syndrome: a systematic review of randomized controlled trials. *Chest* 2012; 141 (2): 308–320.
21. Малинин А.А., Каралкин А.В., Клименко Д.А. и др. Фармакологическая стимуляция лимфодинамики при постмастэктомическом и посттромботическом отеке конечности. *Вестн лимфол.* 2009; 3: 14–19.
22. Засорин А.А., Макарова Н.П., Наричина В.В. Влияние диосмина на микроциркуляцию при вялогранулирующих ранах. *Флебология* 2011; 1: 24–26.
23. Логутова Л.С., Петрухин В.А., Ахвледиани К.Н. Эффективность ангиопротекторов при лечении беременных с плацентарной недостаточностью. *Рос. вестн. акуш-гин.* 2007; 2: 45–50.
24. Мальцева Л.И., Смолина Г.Р., Юпатов Е.Ю. Хронический эндометрит и тазовая боль. *Акушерство. Гинекология. Репродукция* 2012; 6 (3): 26–30.
25. Шибельгут Н.М., Баскакова Т.Б., Захаров И.С., Мозес В.Г. Эффективность диосмина 600 мг при проведении профилактики прогрессирующего течения варикозной болезни вен малого таза у беременных: результаты простого слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования. *Рос. вестн. акуш-гин.* 2010; 3: 27–32.
26. Лохно И.В., Баранник Е.А., Ткачев А.Э. Новая методология изучения эффектов диосмина в перинатальной медицине. *Здоровье женщины* 2011; 10: 110–113.
27. Богачев В.Ю. Системная фармакотерапия хронической венозной недостаточности нижних конечностей. Современное состояние вопроса. *Рус. мед. Журн.* 2004; 7: 3–6.
28. Srinivasan S., Pari L. Ameliorative effect of diosmin, a citrus flavonoid against streptozotocin-nicotinamide generated oxidative stress induced diabetic rats. *Chem Biol Interact* 2012; 195 (1): 43–51.
29. Тараканов О.Е., Мухин А.С., Смирнов Н.Ф., Кудыкин М.Н. Влияние критической ишемии конечностей на течение раневого процесса и частоту высоких ампутаций при гнойнонекротических формах диабетической стопы. *Ангиол. и сосудистая хир.* 2009; 15 (4): 15–18.
30. Мищенко Т.С., Здесенко И.В., Дмитриева Е.В., Мищенко В.Н. Терапевтические возможности лечения церебральных венозных нарушений. *Украинский вестн. психоневрол.* 2006; 2 (47): 104–107.