

**Бузмаков Дмитро Леонідович** кандидат медичних наук, Дніпровський державний медичний університет, асистент кафедри хірургії та урології, м. Дніпро, <https://orcid.org/0000-0001-8719-5696>.

**Косинський Олександр Вікторович** доктор медичних наук, професор кафедри професійно орієнтованих дисциплін, ПВНЗ «Харківський міжнародний медичний університет», м. Харків, <https://orcid.org/0000-0002-2759-2726>.

**Кисілевський Дмитро Олексійович** кандидат медичних наук, Дніпровський державний медичний університет, доцент кафедри хірургії та урології, м. Дніпро, <https://orcid.org/0000-0002-1514-1493>.

**Чайка Владислав Олександрович** кандидат медичних наук, Дніпровський державний медичний університет, асистент кафедри хірургії та урології, м. Дніпро, <https://orcid.org/0000-0002-0516-6224>.

## ПАТОГЕНЕТИЧНІ ЧИННИКИ ТЯЖКИХ ФОРМ ПІСЛЯТРОМБОТИЧНОЇ ХВОРОБИ НИЖНІХ КІНЦІВОК

**Анотація.** Було проведено дослідження патогенетичних чинників, які сприяють розвитку тяжких форм післятромботичної хвороби нижніх кінцівок (ПТХ) з обмеженням життєдіяльності у пацієнтів. Всіх обстежених було розподілено на першу групу з 62 (58,5 %) хворих, з нетяжким перебігом захворювання, та другу – 44 (41,5 %), з обмеженнями життєдіяльності (ОЖ). В план досліджень включили ультразвукове дуплексне сканування венозної системи (УЗДС), вимірювання субфасціального тиску на гомілці, електронейроміографію (ЕНМГ) нижніх кінцівок, аналіз рівня D-димеру (ДД) та активності антитромбіну-III (АТ-III) в загальному кровотоці та ураженої кінцівки. Отримані дані дозволили визначити провідні чинники тяжкого перебігу, які обмежують життєдіяльність за даної патології.

Найчастішими етіо-патогенетичними чинниками, що призводять до тяжкого перебігу ПТХ з розвитком ОЖ у таких хворих, визначені: порушення статико-динамічної функції викликані глибокими трофічними змінами м'язих тканин гомілок (трофічні виразки, індурація гомілок, хронічне підвищення субфасціального тиску в м'язових компартментах), супутня ортопедична патологія (вторинні артрози, консолидовані переломи трубчастих кісток, жирова дегенерація м'язів), варикозна хвороба контрлатеральної нижньої кінцівки, преморбідне ожиріння, що створює додаткове осьове навантаження. Додатково,

тяжкі форми частіше мали місце у пацієнтів з клінічно вираженим тромбофілічним станом з перманентними ретромбозами, синдромом нижньої порожнистої вени, епізодами тромбоемболією легеневої артерії (ТЕЛА). Про це свідчив вищий рівень ДД і нижча активність АТ-III у хворих з ОЖ.

Порушенню балансу процесів коагуляції, антикоагуляційного потенціалу та фібринолітичної системи сприяє аксіальний поверхневий венозний рефлюкс у великій підшкірній вені (ВПВ), сегментарний перфорантний рефлюкс та авальвуляція підколінно-гомількового сегменту, симультанне ураження декількох глибоких венозних сегментів з оклюзією просвіту вірогідно більша частіше в осіб з ОЖ. У таких хворих частіше визначалось підвищення субфасціального тиску і дисфункція м'язової помпи гомілки в результаті порушень з боку нервово-м'язового апарату.

**Ключові слова:** післятромботична хвороба, тяжкі форми, обмеження життєдіяльності.

**Buzmakov Dmytro Leonidovich** Candidate of Medical Sciences, Dnipro State Medical University, Assistant Professor of the Department of Surgery and Urology, Dnipro, <https://orcid.org/0000-0001-8719-5696>.

**Kosynskiy Oleksandr Viktorovich** DM, Kharkiv, International Medical University, Kharkiv, Professor of the Department of Professionally Oriented Disciplines, <https://orcid.org/0000-0002-2759-2726>.

**Kysilevskiy Dmytro Oleksiiovich** Candidate of Medical Sciences, Dnipro State Medical University, Associate Professor of the Department of Surgery and Urology, Dnipro, <https://orcid.org/0000-0002-1514-1493>

**Chaika Vladyslav Oleksandrovich** Candidate of Medical Sciences, Dnipro State Medical University, Assistant Professor of the Department of Surgery and Urology, Dnipro, <https://orcid.org/0000-0002-0516-6224>.

## **PATHOGENETIC FACTORS OF DEVELOPMENT OF SEVERE FORMS OF THE POSTTHROMBOTIC DISEASE OF THE LOWER EXTREMITIES**

**Abstract.** A study was conducted of pathogenetic factors contributing to the development of severe forms of post-thrombotic disease (PTD) of the lower limbs with limitation of vital functions in patients. All subjects were divided into the first group of 62 (58.5%) patients with a mild course of the disease, and the second – 44 (41.5%) with life activity limitations (LAL). The research plan included ultrasound duplex scanning of the venous system (UDS), measurement of subfascial pressure on the lower leg, electroneuromyography (ENMG) of the lower limbs, analysis of the level of D-dimer (DD) and activity of antithrombin-III (AT-III) in the general bloodstream and

the affected limb. The obtained data allowed us to determine the leading factors of severe course that limit vital functions in this pathology.

The most common etiopathogenetic factors leading to severe PTD with the development of LAL in such patients were identified as: violations of static-dynamic function caused by deep trophic changes in the soft tissues of the lower legs (trophic ulcers, induration of the lower legs, chronic increase in subfascial pressure in muscle compartments), concomitant orthopedic pathology (secondary arthrosis, consolidated fractures of tubular bones, fatty degeneration of muscles), varicose disease of the contralateral lower limb, premorbid obesity, which creates additional axial load. In addition, severe forms occurred more often in patients with clinically pronounced thrombophilic state with permanent retrothrombosis, inferior vena cava syndrome, and episodes of pulmonary embolism. This was evidenced by a higher level of DD and lower activity of AT-III in patients with LAL.

Disturbance of the balance of coagulation processes, anticoagulant potential and fibrinolytic system is promoted by axial superficial venous reflux in the great saphenous vein (GSV), segmental perforant reflux and avalvulation of the popliteal segment, simultaneous lesion of several deep venous segments with occlusion of the lumen is probably more frequent in persons with LAL. In such patients, increased subfascial pressure and dysfunction of the calf muscle pump as a result of disorders of the neuromuscular apparatus were more often determined.

**Keywords:** post-thrombotic disease, severe forms, life activity limitations

### **Постановка проблеми:**

Післятромботична хвороба – одна з найбільш тяжких нозологічних форм ураження венозної системи нижніх кінцівок, що розвивається внаслідок тромбозу глибоких вен і залишається актуальною проблемою сучасної флебології. Епідеміологічні дослідження розповсюдженості ПТХ вказують на високий її рівень і тенденцію до росту захворюваності на дану патологію у світі. У 55% пацієнтів виявляють тяжкі форми хронічної венозної недостатності протягом перших 2 років існування захворювання. ПТХ представляє собою не тільки медичну, а й вагому соціальну проблему, Соціальне значення захворювання пов'язане з високим рівнем обмеження життєдіяльності хворих переважно працездатного віку. Життєдіяльність при цьому обмежується за рахунок порушень здатності до пересування і трудової діяльності.

Аналіз патогенетичних чинників, що обтяжують перебіг захворювання дає можливість покращити заходи медичної допомоги, а також зменшити соціальні наслідки при даній патології.

### **Аналіз останніх досліджень і публікацій.**

Післятромботична хвороба – одна з найбільш тяжких нозологічних форм ураження венозної системи нижніх кінцівок, і є ускладненням тромбозу глибоких вен. У 54,1 % пацієнтів виявляють ознаки ПТХ протягом перших 2 років після тромбозу, тяжкі форми хронічної венозної недостатності

розвиваються у 5,0-10,0 % [1,2]. Соціальне значення захворювання пов'язане з високим рівнем інвалідизації хворих переважно працездатного віку [3]. Характер та поширення ураження стінки глибоких вен, за даними дослідників, не завжди корелюють з тяжкістю клінічних проявів захворювання [4]. Натомість багато уваги приділяється наявності рефлюксів в перфорантах і поверхневих венах у розвитку тяжких форм [7,8]. На зміни показників системного гемостазу у пацієнтів при післятромботичній хворобі під час вибору методу та обсягу лікування дослідники не зважали, але приділяли увагу без урахування регіонарного гемостазу [5,6]. У хворих за наявності трофічних змін венозного генезу діагностичний алгоритм передбачав визначення поверхневого венозного тиску, субфасціального тиску, амплітуди рухів у гомілковому суглобі [9].

Тому актуальною є розробка об'єктивних діагностичних критеріїв клініко-функціонального стану пацієнтів при післятромботичній хворобі, що дозволять своєчасно оцінювати і прогнозувати тяжкість захворювання. Дослідження системних і регіонарних показників стану коагуляції та фібринолізу дозволить патогенетично обґрунтувати метод лікування, визначити показання й оптимальний обсяг мініінвазивних оперативних втручань у таких пацієнтів. Це сприятиме уникненню ускладнень, підвищенню ефективності відновного лікування пацієнтів з приводу післятромботичної хвороби.

**Мета дослідження.** дослідження впливу патогенетичних чинників у пацієнтів з післятромботичною хворобою нижніх кінцівок, що призводять до розвитку тяжких форм з обмеженням життєдіяльності у пацієнтів.

**Виклад основного матеріалу.** В клініці було комплексно обстежено 106 хворих на ПТХ. Кількість чоловіків було 73 (68,9 %), жінок - 33 (31,1 %) пацієнти, середній вік склав  $44,88 \pm 1,61$  років. Хворі були розділені за класифікацією CEAP: клас C5-C6 (активна трофічна виразка або загоєна) мали 50 (47,2 %), C4a-C4b – 35 (33,0 %), C2-C3 – у 22 (19,8 %) осіб. У 29 (55,8 %) обстежених визначалися обмеження життєдіяльності внаслідок ПТХ.

Поглиблене клінічне обстеження пацієнтів полягало в ультразвуковому триплексному скануванні стану венозної системи, вимірюванні субфасціального тиску, стимуляційній електронейроміографії нижніх кінцівок, обстеженні на маркери тромбофілії, в т. ч. визначенні активності антитромбіну-III, оцінці коагулограми, рівнів D-димеру. Визначення субфасціального тиску проводили у задньому поверхневому футлярі м'язів гомілки за методикою T.E. Whitesides (1975 р.) в модифікації В.І. Гайовича та співавторів (1992 р.) в вертикальному і горизонтальному положенні, з референтними значеннями до 10 і 20 мм. рт. ст. відповідно.

Аналіз рівня ДД давав уявлення про вираженість процесів фібринолізу у системі верхньої порожнистої вени (загальний кровоток) та нижньої порожнистої вени (регіонарний кровоток) шляхом пункції підшкірної вени передпліччя та стегнової вени ураженої кінцівки відповідно. Рівень активності АТ-III вказував на антикоагуляційний потенціал у зазначених системах

ISSN 2786-4952 Online

кровотоку. Значення показника ДД в нормі визначалося нижчим 0,5 мкг/мл, а активності АТ-ІІІ – 80-120 %.

УЗДС вен дозволило оцінити стан венозної стінки та просвіту, клапанного апарату, ураження глибокої венозної системи однієї нижньої кінцівки мало місце у 46 (74,2 %) хворих без ОЖ та 29 (65,9 %) з наявністю ОЖ, двобічне ураження – у 16 (25,8 %) та 15 (34,1 %) відповідно, одночасно синдром нижньої порожнистої вени діагностували у 13 випадках. В 29 випадках визначалась варикозна хвороба контрлатеральної кінцівки на додачу.

Порушення функціонування м'язово-венозної помпи гомілок діагностували проведенням стимуляційної електронейроміографії із дослідженням сумарного потенціалу м'язових волокон (М-відповідь) m. Abductor hallucis, m. Gastrocnemius шляхом стимуляції N. Tibialis, a m. Extensor digitorum brevis, m. Tibialis ant., - N. Peroneus prof. Визначали швидкість розповсюдження збудження (ШРЗ) по рухових аксонах великогомілкового і малогомілкового нервів на ділянці підколінна ямка – гомілковий суглоб, та резидуальну латентність (РЛ) викликаної активності.

З метою дослідження етіо-патогенетичних чинників, що визначали тяжкий перебіг захворювання і ОЖ, всі пацієнти були розподілені на дві групи: перша (І) група включала 62 (58,5 %) хворих без ОЖ, друга (ІІ) група – 44 (41,5 %) з ОЖ внаслідок ПТХ. Обидві групи мали ознаки репрезентативних. Для отримання результатів було проведено аналіз отриманих даних із використанням методів варіаційної статистики та кореляційного аналізу за допомогою стандартних пакетів Excel (2007) та Statistica 7.

**Результати.** За результатами дослідження тригерного фактору у пацієнтів І групи в більшості випадків (37,0 %) виявити не вдалося, в ІІ групі тромбоз глибоких вен (ТГВ) частіше - 34,1 % ( $p < 0,1$ ) ніж в І групі (17,7 %) розвивався внаслідок ортопедичного втручання на нижній кінцівці або травми, ідіопатичний ТГВ – у 22,7 % випадків. Пологовий, післяпологовий період та прийом гормональних препаратів призвів до ТГВ та ПТХ в результаті у 14,5 % хворих без ОЖ та 16,0 % жінок з ОЖ. У хворих до обстеження було виконано сумарно 26 оперативних втручань на венах нижніх кінцівок у І груп та 47 – у ІІ групи ( $p < 0,05$ ).

В групі хворих на ПТХ без ОЖ трофічні зміни м'яких тканин спостерігались у 12,9 % пацієнтів, коли у 56,9 % осіб з ОЖ була клінічна стадія С6 і ще у 15,9 % - С5, до цього у частки хворих – 37,2 % з встановленими ОЖ перебіг ПТХ з С2-С4 ускладнювався супутньою патологією, рецидивами ретромбозів, тромбоемболії легеневої артерії та гілок (ТЕЛА).

В групі хворих з ОЖ частіше ніж у І групі зустрічалися пацієнти з наявною ортопедичною патологією іпсилатеральної кінцівки - 29,5 % проти 21,0 % ( $p < 0,05$ ), маркерами тромбофілії – 20,5 % проти 11,3 % ( $p < 0,05$ ), індексом Кетле  $> 25 \text{ кг/м}^2$  – 50 % проти 29 % ( $p < 0,05$ ), післяемболічною легеневою гіпертензією - 13,6 % проти 6,5 % випадків.

При аналізі даних показників коагулограми (протромбінового індексу, толерантності плазми до гепарину, рекальцифікації плазми, лізису еуглобулінових згустків та концентрації фібриногену) в групах хворих достовірної різниці виявлено не було, ( $p < 0,05$ ).

Була встановлена вірогідна різниця рівня Д-димеру в системному та регіональному кровотоці у обстежених хворих з ОЖ в порівнянні з пацієнтами без ОЖ ( $p < 0,05$ ), таблиця 1.

Таблиця 1

## Рівень ДД та активність АТ-III у хворих з ПТХ

Показник	I група (n=27)		II група (n=27)	
	загальний кровоток	регіонарний кровоток	загальний кровоток	регіонарний кровоток
D-димер, мкг/мл	0,48±0,06	0,48±0,06	0,77±0,1*	0,73±0,09*
	(n=21)		(n=16)	
АТ-III, %	113,5±7,19	106,3±7,52	101,1±7,82	100,5±8,3

Примітка: \* -  $p < 0,05$  – різниці рівня Д-димеру в групах обстежених осіб.

За даними таблиці 1 у системному венозному кровотоці мало місце постійне тромбоутворення, і чим менший показник Д-димеру у регіонарному кровотоці, тим менша активність фібринолітичної системи. На це вказують і нижчі показники АТ-III в системному та регіональному кровотоках у осіб з ОЖ (I група), в порівнянні з хворими на ПТХ II групи. Таким чином можливе перманентне тромбоутворення у венах невеликого калібру, чим погіршує повернення венозної крові з ураженої кінцівки і посилює венозну гіпертензію і прогресування трофічних розладів м'яких тканин, рецидиви тромбозів проксимального венозного русла.

Аналіз результатів стимуляційної ЕНМГ у хворих обох груп, показав зниження в 1,3 – 1,6 рази амплітуди М-відповіді з чотирьох м'язів що досліджувались, швидкості розповсюдження хвилі по нерву, подовження латентності, таблиця 2.

Таблиця 2

## Показники електронейроміографії по м'язах гомілок

М'яз (моторний нерв)	m. Extensor digitorum brevis (n. Peroneus prof.)			
	Не інваліди (n=21)		Інваліди (n=11)	
	Уражена кінцівка	«Здорова» кінцівка	Уражена кінцівка	«Здорова» кінцівка
М-відповідь, мВ	3,9±0,5	4,5±0,4	2,7±0,6	3,6±0,3
РЛ, мс	2,2±0,2	2,2±0,1	3,2±0,8	3,4±0,8

М'яз (моторний нерв)	m. Extensor digitorum brevis (n. Peroneus prof.)			
	Не інваліди (n=21)		Інваліди (n=11)	
показник	Уражена кінцівка	«Здорова» кінцівка	Уражена кінцівка	«Здорова» кінцівка
ШРЗ, м/с	46,5±2,7	49,4±1,5	40,7±5,2	45,2±2,1
М'яз (моторний нерв)	m. Abductor hallucis (n. Tibialis)			
	(n=9)		(n=10)	
М-відповідь, мВ	7,2±1,0	9,0±1,0	4,5±1,5	7,5±1,8
РЛ, мс	3,0±0,2	2,8±0,3	4,6±1,8	3,9±1,2
ШРЗ, м/с	45,6±1,1	45,1±0,9	39,4±6,3	43,0±2,4

Зниження амплітуди проведення по великогомілкового та глибокому малогомілкового нервах та ШРЗ відбилось на зниження проведення імпульсів по аксонам. Це вказує на зниження електричної активності м'язів та демієлінізацію моторних нервів, викликаних набряком у субфасціальних футлярах і жировою дегенерацією м'язів ураженої гомілки.

За протоколом УЗДС при ПТХ реєстрували ступінь реканалізації глибоких вен по сегментах, залученість нижньої порожнистої вени, клапанна недостатність поверхневих магістральних вен, неспроможність перфорантних вен гомілки та стегна білатерально. Ураження нижньої порожнистої вени достовірно впливало на розвиток ОЖ – 9 (20,5 %) хворих I групи проти 4 (6,5 %) другої ( $p<0,05$ ), варикозна хвороба контрлатеральної кінцівки була виявлена у 12 (19,4 %) обстежених з ОЖ та 17 (38,6 %) без такого ( $p<0,05$ ).

Стан глибоких вен за даними УЗДС відрізнявся в обох групах. Так в II групі більш ніж у половини осіб був уражений як стеговий, так і підколінний сегменти, у першій – стеговий в 50,8 % ( $p<0,1$ ). Тромботичні маси в таких сегментах як стеговий, підколінний та гомілковий знаходили частіше на 8,3 %, 10,8 % та 6,5 % відповідно у пацієнтів з ОЖ. Ураження порожнистої вени та здухвинного сегменту у II групі частіше були оклюдовані, стегового та підколінного сегментів – в стані часткової реканалізації, гомілкового - тотальної. В усіх сегментах у хворих I групи часткова реканалізація превалювала. Клапанна неспроможність глибоких вен знаходили частіше при ОЖ, а саме підколінної вени – у 21,6 % випадків ( $p<0,01$ ).

Аксіальний поверхневий венозний рефлюкс по великій підшкірній вені та сегментарний перфорантний реєструвався частіше ( $p<0,01$ ) у пацієнтів I групи - у 27 (30,7 %) та 54 (61,4 %) випадках, ніж другої – 20 (16,1 %) та 52 (41,9 %) відповідно. Сегментарний поверхневий венозний рефлюкс по малій підшкірній вені визначався у 13,6 % випадків серед хворих I групи та 12,9 % - серед другої. Післятромботичні зміни поверхневих вен виявляли у 8,0 % хворих з ОЖ проти 4,8 % без ознак ОЖ.

**Висновки.**

1. В розвитку тяжких форм післятромботичної хвороби з обмеженням життєдіяльності відіграють роль тяжкі трофічні зміни м'яких тканин гомілки, ортопедична патологія нижніх кінцівок, ожиріння, які призводять до порушення статико-динамічної функції.

2. Дисбаланс між системами коагуляції, антикоагуляційної та фібринолізу, клінічно виражені тромбофілічні стани та ретроградний венозний регіонарний кровоток спричиняють та підтримують обмеження життєдіяльності у хворих на післятромботичну хворобу.

3. Детерміновані патогенетичні чинники розвитку ускладнених форм захворювання необхідно враховувати в складанні програмі заходів лікування та реабілітації з метою підвищення їх ефективності.

**Література**

1. Prognosis and Factors 4 to 10 Years After Deep Vein Thrombosis: A Long-Term Follow-up Cohort Study / Jinhan Yao, Mengru Han, Jin Shi, Weina Wang, Jiayi Zhang, Yuquan Zhang // *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. Vol. 30. -2024. – P. 1-11.
2. Chaitidis N, Kokkinidis DG, Papadopoulou Z, et al. / Management of post-thrombotic syndrome: a comprehensive review. // *Curr Pharm Des*. – 2022. - Vol. 28(7). – p. 550-559.
3. Косинський О.В. Структура інвалідності внаслідок захворювань вен нижніх кінцівок в Україні за 2013 рік / О.В. Косинський, Д.Л. Бузмаков, В.В. Ржемовський // *Клінічна флебологія*. – том 17, №1. – 2014. – С. 100-103.
4. Bradbury AW. Epidemiology and etiology of C4-6 disease / A.W. Bradbury // *Phlebology*. – 2010. – Vol. 25. – p. 2-8.
5. Latella J. Relation between D-dimer level, venous valvular reflux and the development of post-thrombotic syndrome after deep vein thrombosis / J. Latella et al // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2010. - Vol. 8. – p. 2169–2175
6. Deep axial reflux, an important contributor to skin changes or ulcer in chronic venous disease / Gudmundur Danielsson, Bo Eklof, Andrew Grandinetti, Fedor Lurie, Robert L Kistner // *Journal of Vascular Surgery*. – 2003. - Vol. 38 (6). – p. 1336–1341
7. Prothrombotic clot properties can predict venous ulcers in patients following deep vein thrombosis: a cohort study / Maciej Wiktor Polak, Jakub Siudut, Krzysztof Plens, Anetta Undas // *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. – 2019. – Vol. 48. – p. 603–609
8. Danielsson G. Deep axial reflux, an important contributor to skin changes or ulcer in chronic venous disease / G. Danielsson et al // *Journal of vascular surgery*. - 2003. – Vol. 38. – № 6. – p 1336-1341.
9. Соловій М. Б. Оптимізація діагностично-лікувального алгоритму у хворих з хронічною венозною недостатністю у стадії трофічних змін та виразок / М. Б. Соловій // *Клін. хірургія*. – 2007. – № 7. – С. 47 – 49.
10. Davies HO, Popplewell M, Singhal R, et al. Obesity and lower limb venous disease—the epidemic of phlebesity. *Phlebology*. – 2017. – Vol. 32(4). – p 227-233

**References:**

1. Prognosis and Factors 4 to 10 Years After Deep Vein Thrombosis: A Long-Term Follow-up Cohort Study / Jinhan Yao, Mengru Han, Jin Shi, Weina Wang, Jiayi Zhang, Yuquan Zhang // *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. Vol. 30. -2024. – P. 1-11.

2. Chaitidis N, Kokkinidis DG, Papadopoulou Z, et al. / Management of post-thrombotic syndrome: a comprehensive review. // *Curr Pharm Des.* – 2022. - Vol. 28(7). – p. 550-559.
3. Kosynskyi OV. Structure of disability due to venous diseases of the lower limbs in Ukraine in 2013 / OV Kosynskyi, DL Buzmakov, VV Rzhemovskyi // *Clinical phlebology.* – Vol 17 (1). – 2014. – p. 100-103.
4. Bradbury AW. Epidemiology and etiology of C4-6 disease / A.W. Bradbury // *Phlebology.* – 2010. – Vol. 25. – p. 2-8.
5. Latella J. Relation between D-dimer level, venous valvular reflux and the development of post-thrombotic syndrome after deep vein thrombosis / J. Latella et al // *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* – 2010. - Vol. 8. – p. 2169–2175
6. Deep axial reflux, an important contributor to skin changes or ulcer in chronic venous disease / Gudmundur Danielsson, Bo Eklof, Andrew Grandinetti, Fedor Lurie, Robert L Kistner // *Journal of Vascular Surgery.* – 2003. - Vol. 38 (6). – p. 1336–1341
7. Prothrombotic clot properties can predict venous ulcers in patients following deep vein thrombosis: a cohort study / Maciej Wiktor Polak, Jakub Siudut, Krzysztof Plens, Anetta Undas // *Journal of Thrombosis and Thrombolysis.* – 2019. – Vol. 48. – p. 603–609
8. Danielsson G. Deep axial reflux, an important contributor to skin changes or ulcer in chronic venous disease / G. Danielsson et al // *Journal of vascular surgery.* - 2003. – Vol. 38. – № 6. – p 1336-1341.
9. Solovyi MB Optimization of the diagnostic and treatment algorithm in patients with chronic venous insufficiency in the stage of trophic changes and ulcers / MB Solovyi // *Clinical surgery.* – 2007. – Vol.7. – p. 47 – 49.
10. Davies HO, Popplewell M, Singhal R, et al. Obesity and lower limb venous disease—the epidemic of phlebesity. *Phlebology.* – 2017. – Vol. 32(4). – p 227-233

*Дата першого надходження статті до видання: 26.01.2026*

*Дата прийняття статті до друку після рецензування: 12.02.2026*