

УДК 616.14–007.64–005.6-089-06-018.2–007.17(045)

Оригинальная статья

ВЛИЯНИЕ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ НА КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНИ И ВАРИКОТРОМБОФЛЕБИТА ПОСЛЕ КРОССЭКТОМИИ

О. А. Царев — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, профессор кафедры госпитальной хирургии лечебного факультета, профессор, доктор медицинских наук; **Н. Н. Захаров** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры госпитальной хирургии лечебного факультета, доцент, кандидат медицинских наук; **А. А. Сенин** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, аспирант кафедры госпитальной хирургии лечебного факультета; **Н. В. Корчаков** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, ассистент кафедры госпитальной хирургии лечебного факультета.

THE EFFECT OF UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA ON THE CLINICAL COURSE OF VARICOSE DISEASE AND THROMBOPHLEBITIS OF VARICOSE VEINS AFTER CROSSECTOMY

O. A. Tsarev — Saratov State Medical University, Professor of the Department of Hospital Surgery of the Faculty of General Medicine, Professor, DSc; **N. N. Zakharov** — Saratov State Medical University, Assistant Professor of the Department of Hospital Surgery of the Faculty of General Medicine, Associate Professor, PhD; **A. A. Senin** — Saratov State Medical University, Post-graduate Student of the Department of Hospital Surgery of the Faculty of General Medicine; **N. V. Korchakov** — Saratov State Medical University, Instructor of the Department of Hospital Surgery of the Faculty of General Medicine.

Дата поступления — 27.11.2021 г.

Дата принятия в печать — 18.02.2022 г.

Царев О. А., Захаров Н. Н., Сенин А. А., Корчаков Н. В. Влияние недифференцированной дисплазии соединительной ткани на клиническое течение варикозной болезни и варикотромбофлебита после кроссэктомии. Саратовский научно-медицинский журнал 2022; 18 (1): 38–41.

Цель: проанализировать особенности клинического течения варикозной болезни нижних конечностей и остро го варикотромбофлебита у больных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани после кроссэктомии. **Материал и методы.** В проспективное клиническое когортное исследование включили 132 пациентки с варикозной болезнью, которым выполнена кроссэктомия. В основную группу включены 67 пациенток с дисплазией, в группу контроля — 65 больных без дисплазии. Осмотр пациенток, а также ультразвуковое сканирование вен нижних конечностей производили через 3, 6, 12, 36 месяцев. Для оценки влияния дисплазии на риск развития рецидива варикотромбофлебита использовали регрессионный анализ Кокса. **Результаты.** Прогресс клинических проявлений варикозной болезни после кроссэктомии выявлен у 57 (85,1%) пациенток с дисплазией и у 14 (21,5%) — без дисплазии ($p=0,003$), что потребовало выполнение флебэктомии. Рецидив варикотромбофлебита выявлен у 22 (32,8%) пациенток с дисплазией и у 5 (7,7%) — без дисплазии ($p=0,002$). Показатель Кокс-модели Exp (B), характеризующий прогнозируемое изменение рисков для дисплазии, составил 4,216 (95% ДИ 1,595–11,147). **Заключение.** Клиническое течение варикозной болезни у больных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани характеризуется прогрессированием клинических проявлений хронической венозной недостаточности конечности. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани повышает риск развития рецидива варикотромбофлебита после кроссэктомии более чем в 4,2 раза.

Ключевые слова: недифференцированная дисплазия соединительной ткани, варикозная болезнь, рецидив остро го варикотромбофлебита.

Tsarev OA, Zakharov NN, Senin AA, Korchakov NV. The effect of undifferentiated connective tissue dysplasia on the clinical course of varicose disease and thrombophlebitis of varicose veins after crossectomy. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2022; 18 (1): 38–41.

Objective: to analyze the features of clinical course of lower extremity varicose vein disease and acute thrombophlebitis of varicose veins for the patients with undifferentiated connective tissue dysplasia after crossectomy. **Material and methods.** The prospective clinical cohort study covered 132 female patients with varicose disease who underwent crossectomy. 67 patients with dysplasia were included into the main group; patients without dysplasia were included into the control group. Examination of patients and ultrasound scanning of lower extremity veins were made in 3, 6, 12, 36 months. The Cox regression analysis was used to assess the influence of dysplasia on the risk of developing thrombophlebitis of varicose veins. **Results.** The progress of clinical manifestations of varicose disease after crossectomy

tomy was found for 57 (85.1%) female patients with dysplasia and for 14 (21.5%) female patients without dysplasia ($p=0.002$), which needed making phlebectomy. The recurrence of thrombophlebitis of varicose veins was found for 22 (32.8%) female patients with dysplasia and for 5 (7.7%) female patients without dysplasia ($p=0.002$). The indication of Cox-model Exp (B), which characterizes the predicted change of risks for dysplasia, was 4,216 (95% CI 1.595–11.147). **Conclusion.** The clinical course of varicose disease for patients with undifferentiated connective tissue dysplasia is characterized by the progression of clinical manifestations of chronic venous insufficiency of extremity. Undifferentiated connective tissue dysplasia increases the risk of developing the recurrence of thrombophlebitis of varicose veins after crosssectomy by more than 4.2 times.

Key words: undifferentiated connective tissue dysplasia, varicose disease, recurrence of acute thrombophlebitis of varicose veins.

Введение. Варикозная болезнь нижних конечностей (ВБНК) выявляется у 20–25% трудоспособного населения экономически развитых стран [1]. Острый варикотромбофлебит (ОВТФ) развивается у 4–62% больных ВБНК [2, 3]. У 7,3–44,0% больных ОВТФ выявляется тромбоз глубоких вен [4, 5]. Клинические проявления тромбоза легочной артерии выявляются у 4,7–13,3% больных ОВТФ [6–9]. Наибольшую опасность представляют восходящие формы ОВТФ большой подкожной вены (БПВ) [10–12]. При высоком риске распространения тромботических масс из БПВ в глубокие вены конечности необходимо выполнить кроссэктомию (операцию Троянова — Тренделенбурга) [2]. В настоящее время нет рекомендаций относительно сроков выполнения второго этапа хирургического лечения — флебэктомии [2, 13], рецидив ОВТФ развивается у 13,4% больных [14].

Недифференцированная дисплазия соединительной ткани (НДСТ), обусловленная мутацией генов, отвечающих за синтез и пространственную ориентацию коллагена, приводит к нарушению развития соединительной ткани, может оказывать влияние на клиническое течение ВБНК и ОВТФ [15–18]. НДСТ имеет фенотипические маркеры, которые выявляются более чем у 97,0% больных с тромбозом вен [19]. В настоящее время не изучено влияние НДСТ на особенности клинического течения ВБНК и ОВТФ после кроссэктоми.

Цель — проанализировать особенности клинического течения варикозной болезни нижних конечностей и острого варикотромбофлебита у больных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани после кроссэктоми.

Материал и методы. В проспективное клиническое когортное исследование включили 132 пациентки с ВБНК, которым выполнена кроссэктомию с 2012 по 2017 г., в связи развитием ОВТФ ствола БПВ, высоким риском перехода тромба в бедренную вену. Возраст — 35–49 лет (средний возраст — $42,5 \pm 4,4$ года). Длительность ВБНК — 4–9 лет (в среднем $7,4 \pm 2,1$ года). Длительность ОВТФ до поступления в стационар 1–5 суток (в среднем — $4,1 \pm 1,2$ суток).

Использовали международную классификацию хронических заболеваний вен нижних конечностей CEAP (C — clinic, E — etiology, A — anatomy, P — pathophysiology).

Критерии включения в исследование: женский пол; возраст от 35 до 49 лет; класс хронической венозной недостаточности (CEAP) C2, C3; проксимальная граница тромба на уровне сафено-фemorальной соустья; подписанное информированное согласие.

Выделены две когорты: основная группа — 62 пациентки с НДСТ и группа контроля — 65 женщин без НДСТ. Исследуемые группы больных сопоставимы по полу, возрасту, сопутствующей патологии,

длительности ВБНК и ОВТФ, классам хронической венозной недостаточности.

Критерии исключения из исследования: посттромбофлебитический синдром, операции на венах в анамнезе, тромбозы глубоких и перфорантных вен, сердечно-сосудистая недостаточность, онкологические заболевания, прием гормональных препаратов, мочегонных средств, антикоагулянтов, нестероидных противовоспалительных препаратов, дислипидемия, тромбофилия, нарушение функции почек, декомпенсация обменных процессов при сахарном диабете, нарушения гормонального статуса как следствие заболеваний щитовидной железы, беременность, кормление грудью, аллергия.

Для выявления НДСТ исследовали фенотипические маркеры. Оценивали 82 фенотипических признака НДСТ: астенические, краниоцефальные, глазные, вертеброгенные, косметические, сердечно-сосудистые признаки. Исследовали долихостеномию, гипермобильность суставов, арахнодактилию, деформацию голени, стоп, грудной клетки, аномалии развития ногтей, волос, зубов, ушных раковин. Выявление пяти и более маркеров считали подтверждением наличия НДСТ [20].

Пациенток наблюдали проспективно, осмотр проводили по стандартному протоколу. Критериями оценки исследования являлись клинические и ультразвуковые признаки ВБНК и рецидива ОВТФ. Выявление прогрессирования ВБНК, а также развитие рецидива ОВТФ производили путем сбора анамнеза, жалоб, учитывали данные осмотра конечности. Клинические признаки прогрессирования ВБНК и рецидива ОВТФ подтверждали дуплексным сканированием вен. Осмотр, а также ультразвуковое сканирование вен производили через 3, 6, 12, 36 месяцев. У больных с рецидивом ОВТФ обследование проводили при наступлении события.

На протяжении 10 суток после операции все больные получали низкомолекулярный гепарин. Антагонисты витамина K добавляли на 5-е послеоперационные сутки на шесть недель в дозировке до достижения терапевтических значений международного нормализованного отношения (2,0–3,0). Эластичную компрессию в стационаре назначали круглосуточно, после выписки рекомендовали использовать компрессионные изделия в течение дня. Протокол одобрен этическим комитетом Саратовского ГМУ имени В.И. Разумовского.

Распределение во всех группах было близко к нормальному. Использовали методы описательной статистики с определением средних величин и стандартного отклонения. Сравнение средних производили с помощью критерия Стьюдента. Относительные значения сравнивали методом Фишера, χ^2 , случайные величины — методом сопряженности Пирсона. Проведен анализ влияния независимых переменных факторов на развитие рецидива ОВТФ путем построения регрессионной модели Кокса с учетом критерия Вальда (IBM SPSS Statistica 26.0). Значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Ответственный автор — Царев Олег Александрович
Тел.: +7 (917) 2067740
E-mail: m-51@mail.ru

Результаты. В течение 36 месяцев наблюдения у 57 (85,1%) пациенток с НДСТ отмечалось прогрессирование клинических проявлений ВБНК, что потребовало выполнения флебэктомии. При дуплексном сканировании было выявлено достоверное увеличение числа несостоятельных перфорантных вен с $4,7 \pm 0,6$ до $6,6 \pm 0,5$ ($p=0,014$), увеличение среднего диаметра несостоятельных перфорантных вен с $3,3 \pm 0,4$ до $4,6 \pm 0,2$ ($p=0,012$), а также увеличение диаметра БПВ с $8,7 \pm 0,6$ до $10,5 \pm 0,5$ ($p=0,021$).

У 51 (78,5%) пациенток без НДСТ в течение 36 месяцев наблюдения после кроссэктомии отмечен регресс клинических проявлений варикозной болезни. Устранения вертикального венозного рефлюкса в результате кроссэктомии способствовало существенному уменьшению диаметра БПВ с $9,0 \pm 0,8$ мм до $6,4 \pm 0,3$ мм ($p=0,001$), что привело к восстановлению функциональной состоятельности ее клапанного аппарата. Показания для выполнения флебэктомии после кроссэктомии были выявлены только у 14 (21,5%) пациенток без НДСТ ($p=0,003$). Кроссэктомия у 51 (78,5%) пациентки без НДСТ стала окончательным методом хирургического лечения, второй этап не потребовался.

Рецидив ОВТФ на протяжении 36 месяцев наблюдения был выявлен у 27 (20,5%) пациенток, включенных в исследование, у 22 (32,8%) — с НДСТ и 5 (7,7%) — без НДСТ ($p=0,002$). Коэффициент корреляции Пирсона (r) составил 1,0, что свидетельствует о сильной связи НДСТ с рецидивом ОВТФ.

У восьми пациенток с НДСТ и у одной — без НДСТ рецидив ОВТФ осложнился тромбозом бедренной вены, что стало причиной эмболии легочной артерии у двух больных с НДСТ ($p=0,001$). Следует подчеркнуть, что из 22 пациенток с НДСТ у 11 (50,0%) рецидив заболевания развился уже через 1,5–2 месяца после кроссэктомии.

Для оценки влияния НДСТ на риск развития рецидива ОВТФ был проведен регрессионный анализ Кокса. В качестве предикторов риска рецидива ОВТФ исследовали наличие НДСТ, длительность ВБНК, а также класс хронической венозной недостаточности.

Использованная статистическая программа предполагает построение модели двумя блоками с применением метода прямого включения. В таблице 1

приведены показатели модели для первого блока, которые подтверждают, что некоторые исследуемые независимые переменные значимо связаны с развитием рецидива ОВТФ.

Коэффициент (B) регрессионного уравнения для НДСТ составил 1,439 (табл. 2). Для оценки значимости коэффициентов регрессионного уравнения использовали критерий Вальда, который для НДСТ составил 8,433 ($p=0,004$) (табл. 2), что свидетельствует о значимом вкладе НДСТ в предсказательную ценность созданной модели. Значимость критерия Вальда для других исследуемых предикторов оказалась больше 0,05 (табл. 2), что свидетельствует об отсутствии существенно вклада исследуемых предикторов в предсказательную ценность созданной Кокса-модели. Показатель $\text{Exp}(B)$, характеризующий спрогнозированное изменение рисков для НДСТ, составил 4,216 (95% ДИ 1,595–11,147) (табл. 2).

Таким образом, в результате проведенного регрессионного анализа Кокса установлено, что пациентки с НДСТ после выполнения кроссэктомии на протяжении 36 месяцев наблюдения имели повышенный более чем в 4,2 раза риск рецидива ОВТФ (табл. 2).

Обсуждение. В настоящее время нет единых подходов к лечению и реабилитации больных ВБНК с НДСТ после кроссэктомии [18; 19], отсутствует единая тактика профилактики повторных эпизодов острого варикотромбофлебита [2].

В результате проведенного проспективного клинического когортного исследования установлено, что клиническое течение ВБНК на фоне НДСТ отличается склонностью к прогрессированию хронической венозной недостаточности, характеризуется рецидивирующим течением ОВТФ.

У женщин с НДСТ на протяжении 36 недель после кроссэктомии рецидив ОВТФ, а также тромбоэмболические осложнения развиваются достоверно чаще, чем у пациенток без НДСТ. Причем 50% рецидивов ОВТФ у пациенток с НДСТ развиваются уже в течение первых двух месяцев после кроссэктомии.

Регрессионный анализ Кокса показал, что на протяжении 36 недель после кроссэктомии наличие НДСТ повышает более чем в 4,2 раза риск развития рецидива ОВТФ. В связи с этим у всех больных

Таблица 1

Показатели регрессионной модели Кокса

–2 логарифмическое правдоподобие	Общая оценка			Изменение от предыдущего шага			Изменение от предыдущего блока		
	χ^2	df	P	χ^2	df	P	χ^2	df	P
251,372	11,121	3	0,011	11,889	3	0,008	11,889	3	0,008

Примечание: df — степень свободы.

Таблица 2

Переменные регрессионной модели Кокса

Предикторы рецидива ОВТФ	B	SE	Критерий Вальда	df	P	$\text{Exp}(B)$	95% ДИ для $\text{Exp}(B)$
НДСТ	1,439	0,496	8,433	1	0,004	4,216	1,595–11,147
Длительность ВБНК (годы)	–0,011	0,121	0,008	1	0,930	0,989	0,780–1,254
Класс хронической венозной недостаточности конечности	–0,451	0,425	1,123	1	0,289	0,637	0,277–1,465

Примечание: B — регрессионный коэффициент, SE — стандартная ошибка, df — степень свободы, $\text{Exp}(B)$ — спрогнозированное изменение риска, ДИ — доверительный интервал.

с ОВТФ целесообразно проводить исследование фенотипического статуса для выявления НДСТ. Пациентам с НДСТ необходимо выполнить дуплексное сканирование вен нижних конечностей через 1–2 месяца после кроссэктомии, тотчас после ликвидации явлений острого воспаления для решения вопроса о целесообразности выполнения второго этапа хирургического лечения.

У пациенток без НДСТ принимать решение относительно показаний для выполнения второго этапа хирургического лечения — флебэктомии — рационально не ранее чем через 6–8 месяцев после кроссэктомии, поскольку у 78,5% из них устранение вертикального патологического венозного рефлюкса обеспечивает существенное уменьшение диаметра БПВ и перфорантных вен с восстановлением функциональной состоятельности их клапанного аппарата, и флебэктомия не требуется.

Заключение. Клиническое течение варикозной болезни у больных с НДСТ характеризуется прогрессированием клинических проявлений хронической венозной недостаточности конечности. НДСТ повышает риск развития рецидива варикотромбофлебита после кроссэктомии более чем в 4,2 раза.

Конфликт интересов. Исследование выполнено при финансовой поддержке Саратовского ГМУ имени В. И. Разумовского в рамках научного проекта № SSMU-2022–005.

References (Литература)

1. Pokrovskiy AV, Gradus AV, Bredikhin RA. Diagnosis and treatment of varicose disease. Moscow: RMAPO, 2013; 125 p. Russian (Покровский А.В., Градусов А.В., Бредихин Р.А. Диагностика и лечение варикозной болезни. М.: РМАПО, 2013; 125 с.).
2. Stojko YuM, Kirienco AI, Ilyukhin EA, et al. Diagnosis and treatment of superficial thrombophlebitis. Guidelines of the Russian association of phlebologists. *Phlebology* 2019; 13 (2): 78–97. Russian (Стойко Ю.М., Кириенко А.И., Илюхин Е.А. и др. Диагностика и лечение тромбоза поверхностных вен конечностей. Рекомендации Ассоциации флебологов России. *Флебология* 2019; 13 (2): 78–97).
3. Kirienco AI, Matyushenko AA, Andriyashkin VV. Acute thrombophlebitis. 2nd ed. Moscow: Medical News Agency LLC, 2019; 108 p. Russian (Кириенко А.И., Матюшенко А.А., Андрияшкин В.В. Острый тромбоз поверхностных вен. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2019; 108 с.).
4. Jeanneret C, Brunner S. Superficial venous thrombosis. A review. *Der Hautarzt; Zeitschrift fur Dermatologie, Venerologie, und Verwandte Gebiete* 2012; 63 (8): 609–15.
5. Shevchenko YuL, Stojko YuM. Clinical Phlebology. Moscow: DPC Press, 2016; 256 p. Russian (Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М. Клиническая флебология. М.: ДПК Пресс, 2016; 256 с.).
6. Goldhaber S. Venous thromboembolism: epidemiology and magnitude of the problem. *Best Pract Res Clin Haematol* 2012; 25 (3): 235–42.
7. Kudlaty E, Oriowo B, Yang M, et al. Isolated great saphenous vein thrombus is associated with high rates of complications regardless of management. *Ann Vasc Surg* 2017; 45 (4): 154–9.
8. Bachmeyer C. Risk for venous thromboembolism in patients with superficial venous thrombosis. *Ann Intern Med* 2010; 153 (1): 62–3.
9. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016; 41 (1): 3–14.
10. Milio G, Siragusa S, Minà C, et al. Superficial venous thrombosis: prevalence of common genetic risk factors and their role on spreading to deep veins. *Thromb Res* 2008; 123 (2): 194–9.
11. Cosmi B. Management of superficial vein thrombosis. *J Thromb Haemost* 2015; 13 (7): 1175–83.
12. Frappé P, Buchmuller-Cordier A, Bertolotti L, et al. STEPH Study Group. Annual diagnosis rate of superficial vein thrombosis of the lower limbs: the STEPH community-based study. *J Thromb Haemost* 2014; 12 (6): 831–8.
13. Kalny J, Tomaskova L, Pazin J. Superficial thrombophlebitis of the lower limbs from the surgeons point of view. *Rozhl Chir* 2014; 93 (5): 260–2, 264–70.
14. Karathanos C, Spanos K, Saleptsis V, et al. Recurrence of superficial vein thrombosis in patients with varicose veins. *Phlebology* 2016; 31 (7): 489–95.
15. Studennikova VV, Severgina LO, Dziundzia AN, Korovin IA. Lower extremity varicose veins in childhood and at a young age: Mechanism of development and specific features. *Arkhiv Patologii* 2017; 79 (4): 56–60. Russian (Студенникова В.В., Севергина Л.О., Дзюндзя А.Н., Коровин И.А. Механизмы развития и особенности варикозной болезни вен нижних конечностей в детском и молодом возрасте. *Архив патологии* 2017; 79 (4): 56–60).
16. Sacharian EA. Morphological and phenotypic markers of connective tissue dysplasia in patients with varicose vein disease of the lower extremities. *Medical Journal* 2013; (1): 12–6. Russian (Захарьян Е.А. Морфологические и фенотипические маркеры дисплазии соединительной ткани у больных с варикозной болезнью вен нижних конечностей. *Запорожский медицинский журнал* 2013; (1): 12–6).
17. Tsarev OA, Anisimov AYU, Prokin FG, et al. The role of connective tissue dysplasia in aetiopathogenesis of varicose disease and acute varicothrombophlebitis. *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2019; 15 (2): 302–7. Russian (Царев О.А., Анисимов А.Ю., Прокин Ф.Г. и др. Значение дисплазии соединительной ткани в этиопатогенезе варикозной болезни и острого варикотромбоза. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2019; 15 (2): 302–7).
18. Clinical recommendations of the Russian Scientific Medical Society of Therapists on the diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with connective tissue dysplasia (first revision). *Medical Gazette of the North Caucasus* 2018; 13 (1, 2): 137–209. Russian (Клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани (первый пересмотр). *Медицинский вестник Северного Кавказа* 2018; 13 (1, 2): 137–209).
19. Sushkov SA, Kuhenkov PA, Nebylytsyn YS, Sushkova OS. Phenotypic symptom complex connective tissue dysplasia in deep vein failure in patients with varicose disease. *News of Surgery* 2006; (2): 32–7. Russian (Сушков С.А., Кухенков П.А., Небылицын Ю.С., Сушкова О.С. Фенотипический симптомокомплекс дисплазии соединительной ткани при недостаточности глубоких вен у больных варикозной болезнью. *Новости хирургии* 2006; (2): 32–7).
20. Klemenov AV. Hereditary connective tissue disorders: nomenclature and diagnostic algorithm. *The Clinician* 2015; 9 (1): 42–9. Russian (Клеменов А.В. Номенклатура и алгоритм диагностики наследственных нарушений соединительной ткани. *Клиницист* 2015; 9 (1): 42–9).